

P/ ENT COOPERATION TREA

BEST AVAILABLE COPY  
PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: <b>24 August 2000 (24.08.00)</b>	
International application No.: <b>PCT/JP00/00926</b>	Applicant's or agent's file reference: <b>2593WOOP</b>
International filing date: <b>18 February 2000 (18.02.00)</b>	Priority date: <b>19 February 1999 (19.02.99)</b>
Applicant: <b>IGA, Katsumi et al</b>	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

**23 March 2000 (23.03.00)**

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

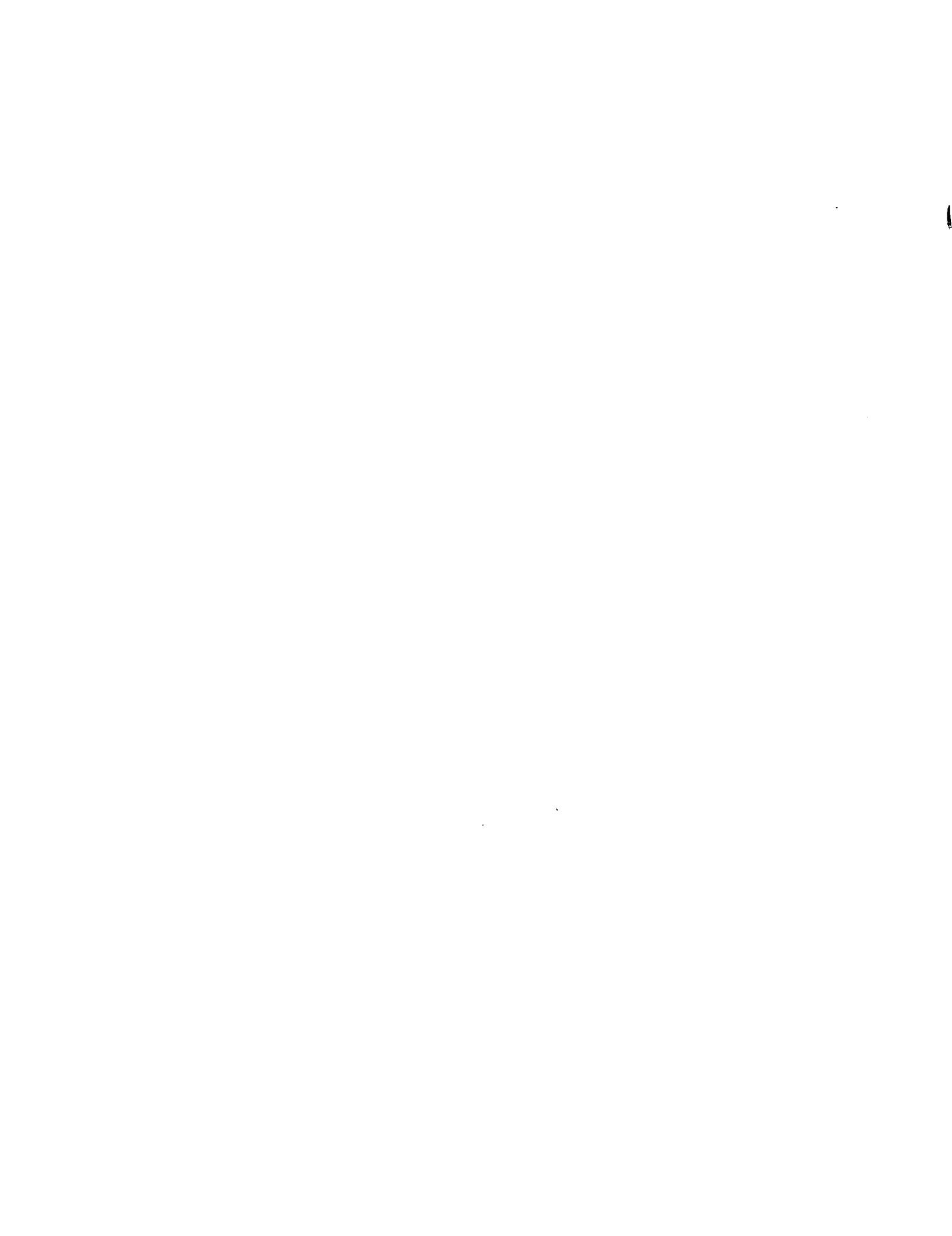
\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: <b>J. Zahra</b> Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--



Translation

ATENT COOPERATION TREA

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2593WO0P	FOR FURTHER ACTION SeeNotificationofTransmittalofInternational Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/00926	International filing date (day/month/year) 18 February 2000 (18.02.00)	Priority date (day/month/year) 19 February 1999 (19.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/00, 9/70, 47/14, 47/10, 47/16, 31/4178, 31/4245, A61P 43/00 // C07D 403/10, 413/10		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.  
 This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  
These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
  - I  Basis of the report
  - II  Priority
  - III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
  - IV  Lack of unity of invention
  - V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
  - VI  Certain documents cited
  - VII  Certain defects in the international application
  - VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23 March 2000 (23.03.00)	Date of completion of this report 19 January 2001 (19.01.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP R	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00926

## I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:<sup>\*</sup> the international application as originally filed the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the claims:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19)

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the drawings:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the sequence listing part of the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4.  The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_5.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).<sup>\*\*</sup>

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/JP00/00926

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- the entire international application.  
 claims Nos. 34-39

because:

- the said international application, or the said claims Nos. 34-39  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matters of claims 34-39 relate to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

- the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.  
 no international search report has been established for said claims Nos. 34-39

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- the written form has not been furnished or does not comply with the standard.  
 the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00926

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2-5,7-28,30,31,40	YES
	Claims	1,6,29,32,33	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-33,40	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-33,40	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

The subject matters of claims 1, 6, 29, 32 and 33 do not appear to be novel, since document 1 [WO, 95-6410, A1 (SmithKline Beecham Corp.), 9 March, 1995 (09.03.95), & US, 5824696, A, & EP, 724387, A1, & JP, 9-502187, A, the claims, page 12, lines 14-21, page 16, lines 20-25, page 29, lines 14-17] and document 2 [WO, 97-34597, A1 (Sanofi), 25 September, 1997 (25.09.97), & FR, 2746013, A1, & EP, 796617, A1, & JP, 11-507063, A, & US, 5985915, A], claim 25, page 11, lines 8-14] respectively describe a percutaneous absorbent containing (1) a skin contact medium containing a compound having angiotensin II receptor antagonism and (2) a support medium.

The subject matters of claims 2-5, 7-28, 30, 31 and 40 relate to (1) the above absorbent, in which the skin contact medium contains a fatty acid ester, polyhydric alcohol, nonionic surfactant and adhesive, (2) the above absorbent, in which the compound having angiotensin II receptor antagonism is specific, and (3) the use of a fatty acid ester, polyhydric alcohol and nonionic surfactant for preparing the above absorbent, and these constituent features are not described in document 1 or 2. However, document 3 [EP, 879597, A1 (Tsumura & Co.), 25 November, 1998 (25.11.98), & WO, 97-28794, A1, & JP, 9-208462, A, & JP, 9-208463, A, & JP, 9-208542, A, & US, 6054484, A, the whole document], document 4 [JP, 8-40896, A (Teisan Seiyaku K.K.), 13 February, 1996 (13.02.96) (Family: none), the whole document], document 5 [JP, 7-330627, A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 19 December, 1995 (19.12.95) (Family: none), the whole document], document 6 [JP, 9-299445, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97) (Family: none), the whole document], and document 7 [JP, 62-223118, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 1 October, 1987 (01.10.87) (Family: none), the whole document] describe fatty acid esters, polyhydric alcohols, nonionic surfactants and adhesives used for percutaneous absorbents, and document 8 [EP, 459136, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 4 December, 1991 (04.12.91), & US, 5196444, A, & US, 4328919, A, & US, 5401764, A, & US, 5705517, A&US, 5703110, A&US, 5962491, A&US, 6004989, A, & JP, 4-384171, A, & JP, 8-99960, A, the whole document, particularly Working Examples 29 and 44], document 9 [EP, 520423, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 December, 1992 (30.12.92), & US, 5243054, A, & JP, 5-2711228, A, & US, 5354766, A, & US, 5583141, A, & JP, 9-183778, A, & US, 5736555, A, & US 5883111, A, the whole document, particularly Working Example 1], and document 10 [JP, 9-100240, A (Sanofi), 15 April, 1997 (15.04.97), & EP, 752249, A2, & FR, 2735365, A1, [claims], [0037], (particularly page 11, lines 6-9), [0052]] describe the same compounds as in claims 7-9 as the compounds having angiotensin II receptor antagonism. So, a person skilled in the art (1) could have made the skin contact medium of the above absorbent contain, as required, the fatty acid esters, polyhydric alcohols, nonionic surfactants and adhesives for percutaneous absorbents of documents 3-7, (2) could have used a fatty acid ester, polyhydric alcohol and nonionic surfactant for preparing the above absorbent, and (3) could have adopted any one of those described in documents 8-10 as the compound having angiotensin II receptor antagonism of the above absorbent. So, the subject matters of claims 2-5, 7-9, 10-28, 30, 31 and 40 do not appear to involve an inventive step.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/JP00/00926

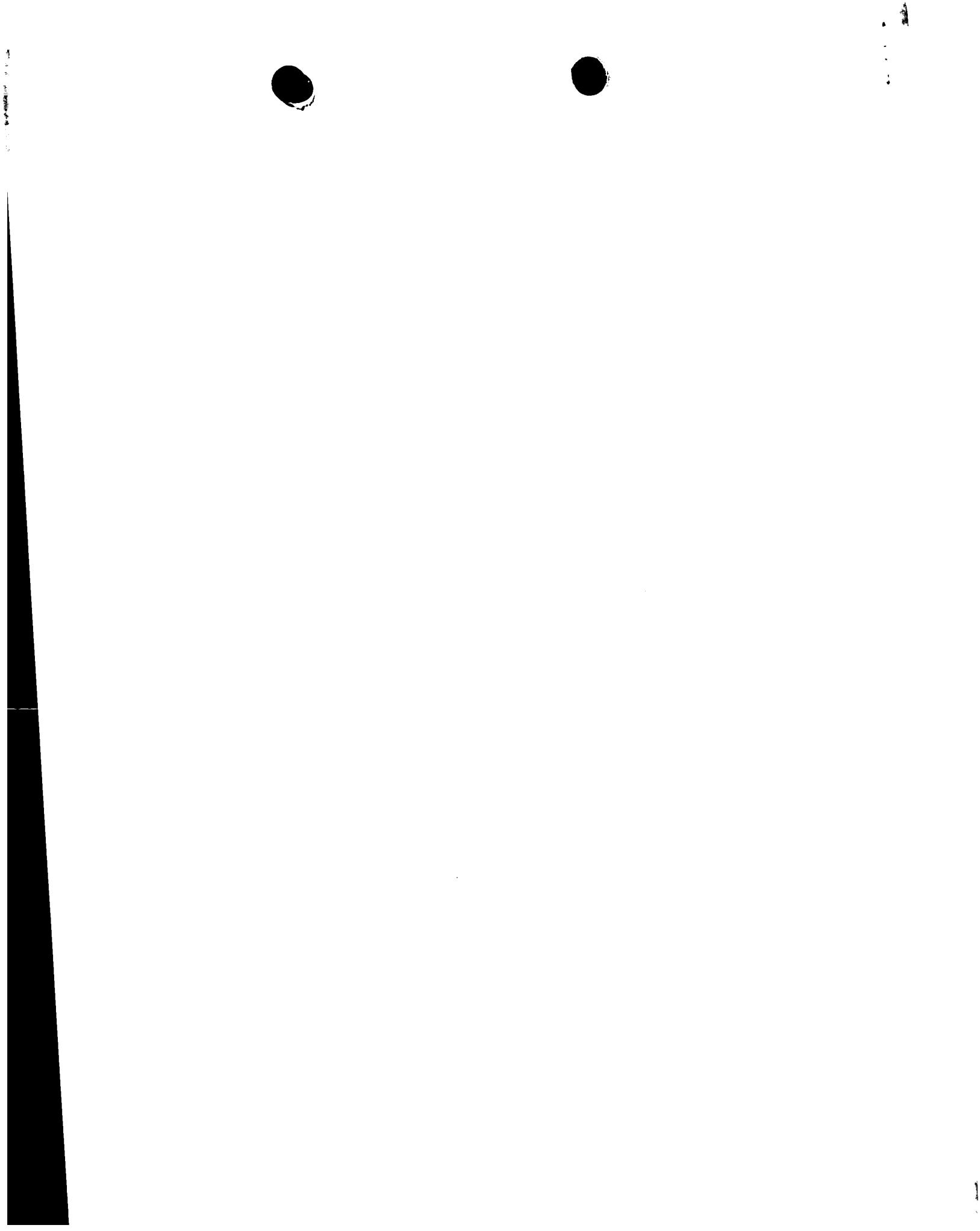
**VI. Certain documents cited****1. Certain published documents (Rule 70.10)**

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO,99/586734,A1	11 November 1999 (11.11.1999)	04 May 1998 (04.05.1998)	06 May 1998 (06.05.1998)

[E,X]

**2. Non-written disclosures (Rule 70.9)**

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)



## 特許協力条約

PCT

EP



国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 2593WOOP	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/00926	国際出願日 (日.月.年) 18.02.00	優先日 (日.月.年) 19.02.99
出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

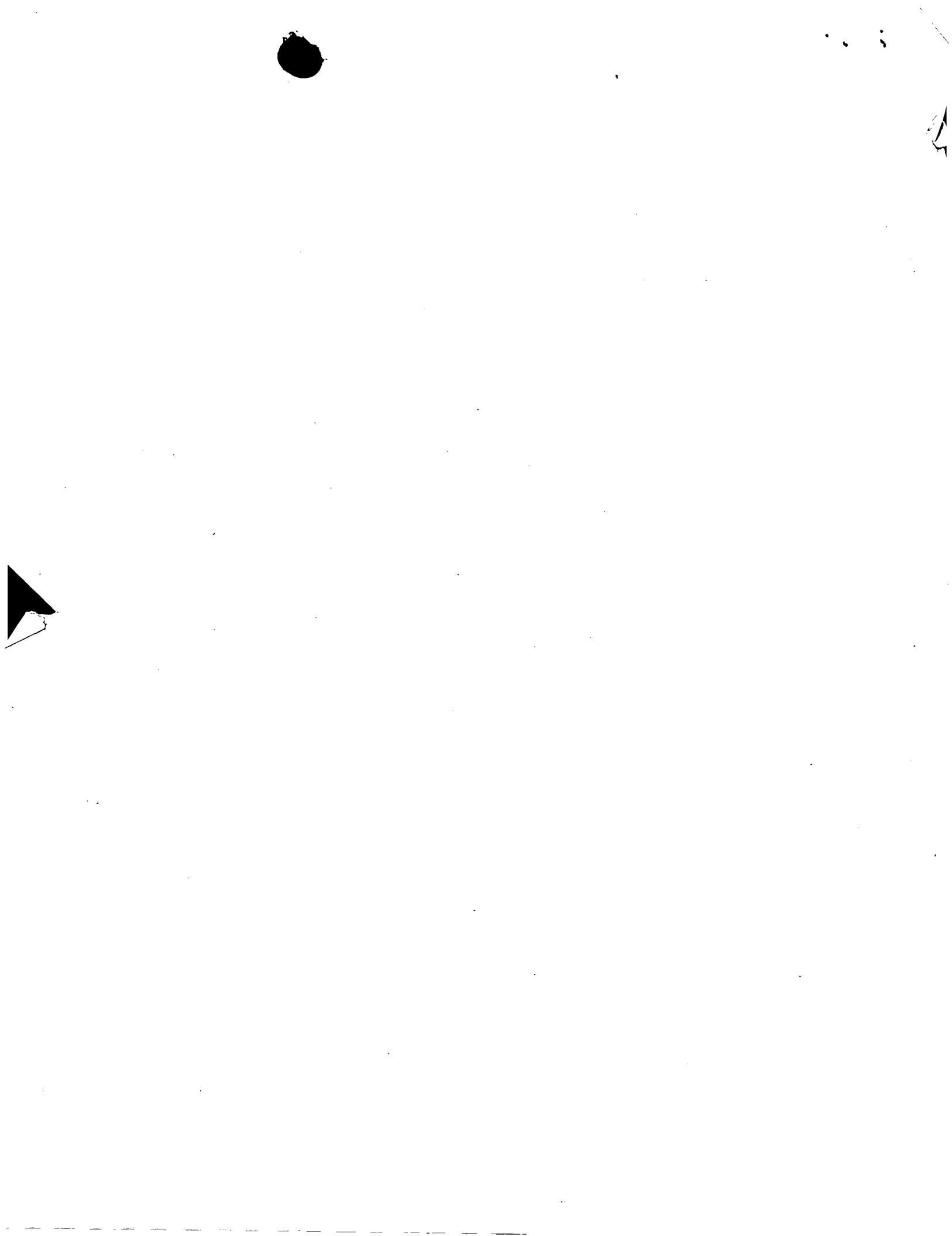
国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

 この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。  
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。  
 この国際出願に含まれる書面による配列表 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。2.  請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。3.  発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。4. 発明の名称は  出願人が提出したものと承認する。 次に示すように国際調査機関が作成した。5. 要約は  出願人が提出したものと承認する。 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1ヶ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。6. 要約書とともに公表される図は、  
第 \_\_\_\_\_ 図とする。  出願人が示したとおりである。  なし 出願人は図を示さなかった。 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 34-39 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 34-39 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K45/00, 9/70, 47/14, 47/10, 47/16, 31/4187,  
31/4245, A61P43/00//C07D403/10, 413/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K45/00, 9/70, 47/14, 47/10, 47/16, 31/4187,  
31/4245, A61P43/00//C07D403/10, 413/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 95/06410, A1 (SMITHCLINE BEECHAM	1, 6
Y	CORPORATION) 09. 3月. 1995 (09. 03. 95) CLAIMS, 第12ページ第14-21行, 第16ページ第20-25行, 第29ページ第14-17行 & US, 5824696, A&EP, 724387, A1 & JP, 9-502187, A	2-5, 7-33, 40

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 05. 00

国際調査報告の発送日

16.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

須賀一

4C 9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	US, 5274104, A (Elf Sanofi) 28. 12月. 1993	1, 6
Y	(28. 12. 93) 第1欄第17-24行, 第14欄第37-53行, Claims & EP, 519831, A1&FR, 2677984, A1 & JP, 5-186431, A	2-5, 7-33, 40
X	EP, 573271, A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 08. 12月. 1993 (08. 12. 93) Abstract, 第6ページ第4-5行, 第46ページ第11-20行	1, 6
Y	& US, 5401851, A&US, 5484780, A & JP, 7-304752, A	2-5, 7-33, 40
X	EP, 574174, A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 15. 12月. 1993 (15. 12. 93) Abstract, 第2ページ第32-36行, 第58ページ第11-20行	1, 6
Y	& US, 5612360, A&US, 5556981, A & US, 5693633, A&US, 5569768, A & JP, 6-80666, A	2-5, 7-33, 40
X	JP, 6-73008, A (明治製菓株式会社) 15. 3月. 1994 (15. 03. 94) 【0009】、【0036】	1, 6
Y	ファミリーなし	2-5, 7-33, 40
X	JP, 7-2776, A (明治製菓株式会社) 06. 1月. 1995 (06. 01. 95) 【0009】、【0038】	1, 6
Y	ファミリーなし	2-5, 7-33, 40
X	JP, 9-100240, A (サノフィ) 15. 4月. 1997 (15. 04. 97) 【特許請求の範囲】、【0037】 (特に、第11ページ第6-9行) 、【0052】	1, 6, 9
Y	& EP, 752249, A2&FR, 2735365, A1	2-5, 7, 8, 10-33, 40
X	WO, 97/34597, A1 (SANOFI) 25. 9月. 1997 (25. 09. 97) CLAIM 25, 第11ページ第7-13行	1, 6
Y	& FR, 2746013, A1&EP, 796617, A1 & JP, 11-507063, A&US, 5985915, A	2-5, 7-33, 40
Y	EP, 879597, A1 (TSUMURA & CO.) 25. 11月. 1998 (25. 11. 98) 文献全体 & WO, 97/28794, A1&JP, 9-208462, A & JP, 9-208463, A&JP, 9-208542, A & US, 6054484, A	2-5, 7-33, 40
Y	JP, 8-40896, A (帝三製薬株式会社) 13. 2月. 1996 (13. 02. 96) 文献全体	2-5, 7-33, 40
	ファミリーなし	



C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	JP, 7-330627, A (株式会社三和化学研究所) 19. 12月. 1995 (19. 12. 95) 文献全体 ファミリーなし	2-5, 7-33, 40
Y	JP, 9-299445, A (積水化学株式会社) 25. 11月. 1997 (25. 11. 97) 文献全体 ファミリーなし	2-5, 7-33, 40
Y	JP, 62-223118, A (久光製薬株式会社) 01. 10月. 1987 (01. 10. 87) 文献全体 ファミリーなし	2-5, 7-33, 40
Y	EP, 459136, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 04. 12月. 1991 (04. 12. 91) 文献全体、特に、 Working Example 29, 44 &US, 5196444, A&US, 4328919, A &US, 5401764, A&US, 5705517, A &US, 5703110, A&US, 5962491, A &US, 6004989, A&JP, 4-384171, A &JP, 8-99960, A	7, 8
Y	EP, 520423, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 30. 12月. 1992 (30. 12. 92) 文献全体、特に、 Working Example 1	9
PX	WO, 99/56734 <del>586734</del> , A1 (HEXAL AG) 11. 11月. 1999 (11. 11. 99) 文献全体 &DE, 19820151, A1	1, 2, 29



## 特許協力条約

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

RECD 05 FEB 2001

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 2593WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/00926	国際出願日 (日.月.年) 18.02.00	優先日 (日.月.年) 19.02.99
国際特許分類 (IPC) Int. C17 A61K45/00, 9/70, 47/14, 47/10, 47/16, 31/4178, 31/4245, A61P43/00//C07D403/10, 413/10		
出願人（氏名又は名称） 武田薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で        ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I  国際予備審査報告の基礎
- II  優先権
- III  新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV  発明の単一性の欠如
- V  PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI  ある種の引用文献
- VII  国際出願の不備
- VIII  国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 23.03.00	国際予備審査報告を作成した日 19.01.01
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 浦原下 浩一 電話番号 03-3581-1101 内線 3452
	4C 9284



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。（法第6条（PCT14条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17）

 出願時の国際出願書類

- |  |                      |
|--|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 第 _____ ページ、        | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書 第 _____ ページ、        | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 第 _____ ページ、        | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、        | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、        | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、        | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____ 項、        | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> 図面 第 _____ ページ/図、       | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 図面 第 _____ ページ/図、       | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 第 _____ ページ/図、       | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの       |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- 國際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 补正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ
- 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項
- 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5.  この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかつたものとして作成した。（PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。）



## III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

国際出願全体

請求の範囲 34-39

理由：

この国際出願又は請求の範囲 34-39 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 34-39 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 34 条(4)(a)(i) 及び PCT 規則 67.1(iv) の規定により、この国際予備審査機関が予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

請求の範囲 34-39 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

図面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲 2-5, 7-28, 30, 31, 40 請求の範囲 1, 6, 29, 32, 33	有 無
---------	---	--------

進歩性 (I S)	請求の範囲 1-33, 40	有 無
-----------	----------------	--------

産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲 1-33, 40	有 無
-----------------	----------------	--------

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲 1, 6, 29, 32, 33 は、文献 1 (WO, 95/06410, A1 (SMITHCLINE BEECHAM CORPORATION) 09. 3月. 1995 (09. 03. 95) & U.S., 5824696, A&E P, 724387, A1&JP, 9-502187, A) の CLAIMS, 第12ページ第14-21行, 第16ページ第20-25行, 第29ページ第14-17行、文献 2 (WO, 97/34597, A1 (SANOFI) 25. 9月. 1997 (25. 09. 97) & F R, 2746013, A1&E P, 796617, A1&JP, 11-507063, A&U.S., 5985915, A) CLAIM 25, 第11ページ第8-14行に、アンジオテンシン I I 受容体拮抗作用を有する化合物を含有する皮膚接触体と支持体とを含有する経皮吸収剤が記載されていることから、新規性を有しない。

請求の範囲 2-5, 7-28, 30, 31, 40 は、上記剤の皮膚接触体に脂肪酸エステル、多価アルコール、非イオン界面活性剤、接着剤を含有するもの、上記剤のアンジオテンシン I I 受容体拮抗作用を有する化合物が特定のものであるもの、及び、上記剤を調整するための脂肪酸エステル、多価アルコール、非イオン界面活性剤の使用に関するものであり、その点について文献 1, 2 に記載はない。しかし、文献 3 (EP, 879597, A1 (TSUMURA & CO.) 25. 11月. 1998 (25. 11. 98) & WO, 97/28794, A1&JP, 9-208462, A&JP, 9-208463, A&JP, 9-208542, A&U.S., 6054484, A) の文献全体、文献 4 (JP, 8-40896, A (帝三製薬株式会社) 13. 2月. 1996 (13. 02. 96) ファミリーなし) の文献全体、文献 5 (JP, 7-330627, A (株式会社三和化学研究所) 19. 12月. 1995 (19. 12. 95) ファミリーなし) の文献全体、文献 6 (JP, 9-299445, A (積水化学株式会社) 25. 11月. 1997 (25. 11. 97) ファミリーなし) の文献全体、文献 7 (JP, 62-223118, A (久光製薬株式会社) 01. 10月. 1987 (01. 10. 87) ファミリーなし) の文献全体には、経皮吸収剤に使用する脂肪酸エステル、多価アルコール、非イオン界面活性剤、接着剤が記載されているし、文献 8 (EP, 459136, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 04. 12月. 1991 (04. 12. 91) & U.S., 5196444, A&U.S., 4328919, A&U.S., 5401764, A&U.S., 5705517, A&U.S., 5703110, A&U.S., 5962491, A&U.S., 6004989, A&JP, 4-384171, A&JP, 8-99960, A) の文献全体、特に、Working Example 29, 44、文献 9 (EP, 520423, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 30. 12月. 1992 (30. 12. 92) & U.S., 5243054, A&JP, 5-2711228, A&U.S., 5354766, A&U.S., 5583141, A&JP, 9-183778, A&U.S., 5736555, A&U.S., 5883111, A) の文献全体、



補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

第 V 欄の続き

特に、Working、Example 1、文献 10 (JP, 9-100240, A (サノフィ) 15. 4月. 1997 (15. 04. 97) & EP, 752249, A2&FR, 2735365, A1) の【特許請求の範囲】、【0037】(特に、第11ページ、第6-9行)、【0052】には、アンジオテンシン I I 受容体拮抗作用を有する化合物として、請求の範囲 7-9 と同一のものが記載されていることから、上記剤の皮膚接觸体に、文献 3-7 の経皮吸収剤用の脂肪酸エステル、多価アルコール、非イオン界面活性剤、接着剤を適宜含有させること、上記剤を調整するための脂肪酸エステル、多価アルコール、非イオン界面活性剤を使用すること、上記剤のアンジオテンシン I I 受容体拮抗作用を有する化合物として文献 8-10 のものを採用することは、当業者が適宜なし得ることである。よって、請求の範囲 2-5, 7-9, 10-28, 30, 31, 40 は進歩性を有しない。



## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日.月.年)	出願日 (日.月.年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日.月.年)
WO, 99/586734, A1 [E, X]	11. 11. 99	04. 05. 98	06. 05. 98

## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日.月.年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日.月.年)



PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 A61K 45/00, 9/70, 47/14, 47/10, 47/16, 31/4178, 31/4245, A61P 43/00 // C07D 403/10, 413/10	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO00/48634</b> (43) 国際公開日 2000年8月24日(24.08.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00926 (22) 国際出願日 2000年2月18日(18.02.00) (30) 優先権データ 特願平11/42396 1999年2月19日(19.02.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 伊賀勝美(IGA, Katsumi)[JP/JP] 〒565-0833 大阪府吹田市五月が丘西1番A-808号 Osaka, (JP) 鈴木康之(SUZUKI, Yasuyuki)[JP/JP] 〒663-8113 兵庫県西宮市甲子園口3丁目20番7-503 Hyogo, (JP) 仲 建彦(NAKA, Takehiko)[JP/JP] 〒658-0064 兵庫県神戸市東灘区鴨子ヶ原1丁目4番 15-711号 Hyogo, (JP)	(74) 代理人 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラ シア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: PERCUTANEOUS ABSORPTION PREPARATIONS OF COMPOUND HAVING ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISM

(54)発明の名称 アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収剤

(57) Abstract

Percutaneous absorption preparations which contain a compound having angiotensin II receptor antagonism and can permeate through the skin at an appropriate speed over a long period of time.

(57)要約

アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含有し、かつ好適速度で長時間皮膚透過できる経皮吸収剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レント	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SZ セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルガリア・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサオ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ベトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジエール	YU ユーロースラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明細書

## アンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収剤

## 技術分野

5 本発明は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用を有する化合物を活性成分として含有し、皮膚接触面を通して体内に活性成分を持続的に吸収させるための吸収効率に優れた経皮吸収剤に関するものである。

## 背景技術

10 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用を有する化合物は、アンジオテンシンⅡが細胞膜上のアンジオテンシンⅡ受容体を介して血管収縮作用を示すことに対し、拮抗的に作用する機構で、高血圧症に対する高い活性を示す薬剤である。本薬剤は経口投与剤として開発され、患者の煩わしさを軽減する観点で毎朝食後に  
15 1回投与する投与方式がとられている。しかし、服用後の血中活性体濃度の時間推移は一般の経口投与剤に共通するように、服用後3～4時間で極大値を示し、その後低下するパターンを示す。高血圧症患者においては、夜間から就寝時および明け方の血圧上昇を抑制することが重要であり、午後あるいは夜間にも有効濃度を期待するためには、やや高めの投与量を処方することになるが、この種の薬剤においては投与量の調節が重要であって、高い投与量においては一時的にしても必要以上に高い血中濃度を経験することになり、それは目眩やふらつきなどの不快感を時として患者に与えるおそれがある。従って本薬剤にとっては一度投与すれば有効血中薬物濃度がより小さな変動幅で翌日まで保たれる持続型吸収製剤が理想といえる。一般に持続性経口投与剤といわれるものにおいては、投与後の早い時期の吸収を抑制するよう製剤的工夫がなされているが、薬物の吸収効率  
20 は必ずしも消化管の広い範囲で一定ではなく、特に大腸部では吸収効率が低く、  
25 吸収の持続時間は小腸通過時間（せいぜい6時間程度）で決まり、期待した吸収性の持続は得られにくいのが実情である。

一方、経皮投与経路においては投与剤を投与部位に長時間留め置くことが可能であるため、ニトログリセリンやステロイド剤のように皮膚透過性の高い薬剤に

においてはより長時間の吸収の持続が期待できることが一般的に知られている。

また、高血圧患者は高齢者も多く、他の消化管障害を有している場合等には経口による高血圧薬の投与も利便性に欠けることもある。従って、経口投与以外の利便性のある投与経路からの有効な高血圧製剤が望まれている。

5

### 発明の開示

本発明は、利便性のよい、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収剤を提供するものである。更には、同化合物が好適速度で長時間皮膚透過できる経皮吸収剤を提供するものである。

10 本発明者らは、上述した問題点を解決するために銳意研究した結果、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含有する経皮吸収剤を完成し、その経皮吸収剤が好適速度で長時間皮膚透過でき、結果的には経口剤で投与する場合に比較して、1回の投与で血中濃度が副作用を惹起する可能性の高濃度に到達させず有効血中濃度を1日以上維持できることも見出した。

15 すなわち本発明は、

(1) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含有する皮膚接触体と支持体とを有する経皮吸収剤；

(2) 皮膚接触体に皮膚透過調整物質を含有する前記(1)記載の剤；

20 (3) 皮膚透過調整物質が脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤から選ばれる少なくとも1種以上の皮膚透過調整物質である前記(2)記載の剤；

(4) 皮膚透過調整物質として、脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤を含有する前記(2)記載の剤；

25 (5) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤とを含有する経皮吸収剤；

(6) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が非ペプチド化合物である前記(1)記載の剤；

(7) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベ

ンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である前記（1）記載の剤；

（8）アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ)エチル2-エトキシ-1-[ [2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7  
5 -カルボキシラートまたはその塩である前記（1）記載の剤；

（9）アンジオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[ [2'  
- (2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)  
ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその  
塩である前記（1）記載の剤；

10 （10）皮膚透過調整物質として、脂肪酸エステルを含有する前記（2）記載の  
剤；

（11）脂肪酸エステルが炭素数10ないし22のカルボン酸と炭素数1ないし  
12のアルキルアルコールとのエステル体である前記（10）記載の剤；

15 （12）脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピ  
ル、ミリスチン酸ブチル又はセバシン酸ジエチルである前記（10）記載の剤；

（13）脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピルである前記（10）記載の  
剤；

（14）皮膚透過調整物質として、多価アルコールを含有する前記（2）記載の  
剤；

20 （15）多価アルコールがエチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-  
ブチレングリコール、ポリエチレングリコール又はグリセリンである前記（14）  
記載の剤；

（16）多価アルコールがプロピレングリコールである前記（14）記載の剤；

25 （17）皮膚透過調整物質として、非イオン界面活性剤を含有する前記（2）記  
載の剤；

（18）非イオン界面活性剤が脂肪酸アミド、多価アルコール脂肪酸エステル又  
はポリグリセリン脂肪酸エステルである前記（17）記載の剤；

（19）非イオン界面活性剤が脂肪酸アミドである前記（17）記載の剤；

（20）脂肪酸アミドがラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物である前

記（19）記載の剤；

（21）ラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物がヤシ脂肪酸ジエタノールアミドである前記（20）記載の剤；

（22）皮膚貼付剤である前記（1）記載の剤；

5 （23）皮膚接触体における脂肪酸エステルの含有量が、皮膚接触体重量に対し約1～30重量%である前記（10）記載の剤；

（24）皮膚接触体における多価アルコールの含有量が、皮膚接触体重量に対し約1～30重量%である前記（14）記載の剤；

10 （25）皮膚接触体における非イオン界面活性剤の含有量が、皮膚接触体重量に對し約1～15重量%である前記（17）記載の剤；

（26）皮膚接触体に粘着剤を含有する前記（1）記載の剤；

（27）粘着剤がアクリル系粘着剤である前記（26）記載の剤；

（28）粘着剤が自己架橋型アクリル系粘着剤である前記（26）記載の剤；

15 （29）皮膚接触体におけるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の含有量が、皮膚接触体重量に対し約0.01～70重量%である前記（1）記載の剤；

（30）皮膚接触体における皮膚透過調整物質の含有量が、皮膚接触体重量に対し約0～70重量%である前記（1）記載の剤；

20 （31）皮膚接触体における粘着剤の含有量が、皮膚接触体重量に対し約5～9重量%である前記（26）記載の剤；

（32）皮膚接触体の単位皮膚接触面積当りのアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の含有量が、約0.01～100mg/cm<sup>2</sup>である前記（1）記載の剤；

25 （33）アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の有効血中濃度が1日以上持続する前記（1）記載の剤；

（34）アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含有する皮膚接觸体と支持体とを有する経皮吸収剤を投与することを特徴とするアンジオテンシンII介在性諸疾患の予防・治療方法；

（35）皮膚接触体に皮膚透過調整物質を含有する前記（34）記載の方法；

(36) 皮膚透過調整物質として、脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤を含有する前記(35)記載の方法；

(37) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤とを含有する経皮吸収剤を投与することを特徴とするアンジオテンシンII介在性諸疾患の予防・治療方法；

(38) 皮膚接触体と支持体とを有する経皮吸収剤の皮膚接触体にアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を添加することを特徴とするアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収方法；

(39) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含有する経皮吸収剤に脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤を添加することを特徴とするアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収調整方法；

(40) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収を調整するための脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤の使用；等に関する。

本発明におけるアンジオテンシンII受容体拮抗作用とは、細胞膜上のアンジオテンシンII受容体へのアンジオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンジオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用のことを言う。

本発明で用いられるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物はペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、作用時間が長い利点がある、非ペプチド性の受容体拮抗作用を有する化合物が好ましい。アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエーテル結合またはカルボニル基（前記カルボニル基は、共鳴して水酸基を形成していてもよい）を有する化合物であることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体がさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体が好ましい。

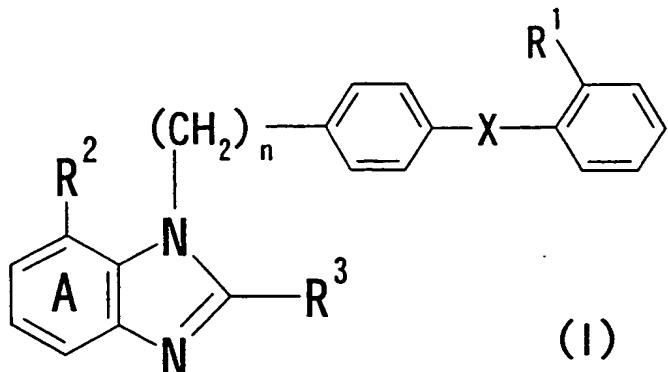
非ペプチド性のアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物としては特

に限定されないが、イミダゾール誘導体が特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-157768号公報、U.S.P. 4, 355, 040およびU.S.P. 4, 340, 598等に開示され、またEP-253310、EP-291969、EP-32437  
5 7、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報等には改良されたイミダゾール誘導体が開示され、また、U.S.P. 5, 183, 899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等にはピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が開示され、また、U.S.P. 4, 880, 804、EP-0  
10 392317、EP-0399732、EP-0400835、EP-425921、EP-459136および特開平3-63264号公報等にはベンズイミダゾール誘導体が開示され、EP-399731等にはアザインデン誘導体が開示され、EP-407342等にはピリミドン誘導体が開示され、EP-411  
15 766等にはキナゾリン誘導体が開示され、EP-430300等にはキサンチン誘導体が開示され、EP-434038等には縮合イミダゾール誘導体が開示され、EP-442473等にはピリミジンジオン誘導体が開示され、EP-443568等にはチエノピリドン誘導体が開示され、さらに、EP-44581  
20 1、EP-483683、EP-518033、EP-520423、EP-588299、EP-603712等には複素環化合物が開示されている。また、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry, 39卷、3号、625-656頁、1996年) には、これらのうちの代表的な化合物が記載されている。

非ペプチド性のアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物としては、上述した公知文献に記載の化合物の他、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する非ペプチド性化合物であれば、何れを用いてよいが、なかでも、ロサルタン (Losartan (DuP753))、エプロサルタン (Eprosartan (SK&F108566))、カンデサルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil (TCV-116))、バルサルタン (Valsartan (CGP-48933))、テルミサルタン (Telmisartan (BIBR277))、イルベサルタン (Irbesartan (SR47436))、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756))

およびこれらの代謝活性物質（カンデサルタンなど）等が好ましく用いられる。

また、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、例えば、式（I）

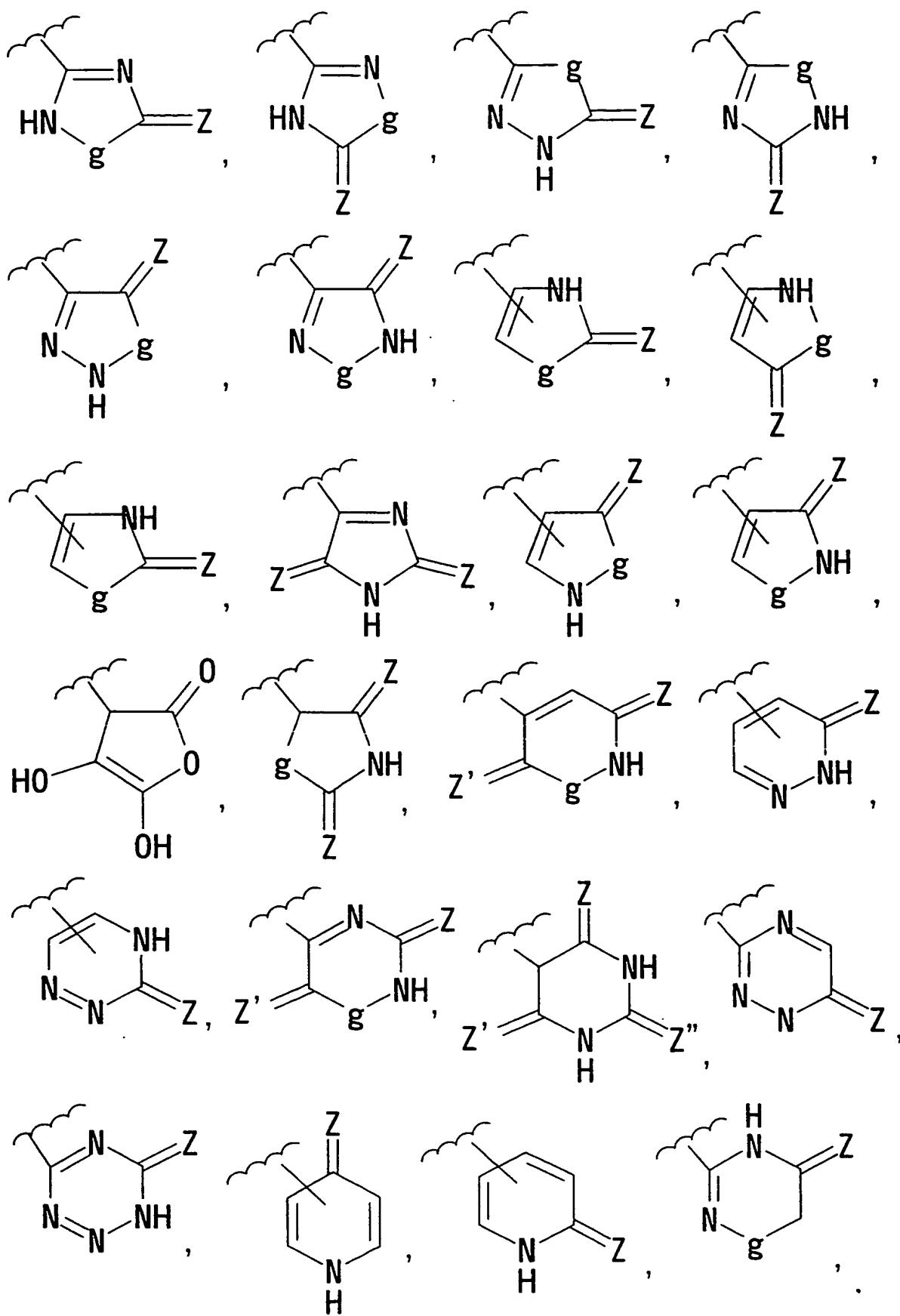


5 (式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基（好ましくは、置換基を有していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基）を示す）で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩などが好ましく用いられる。

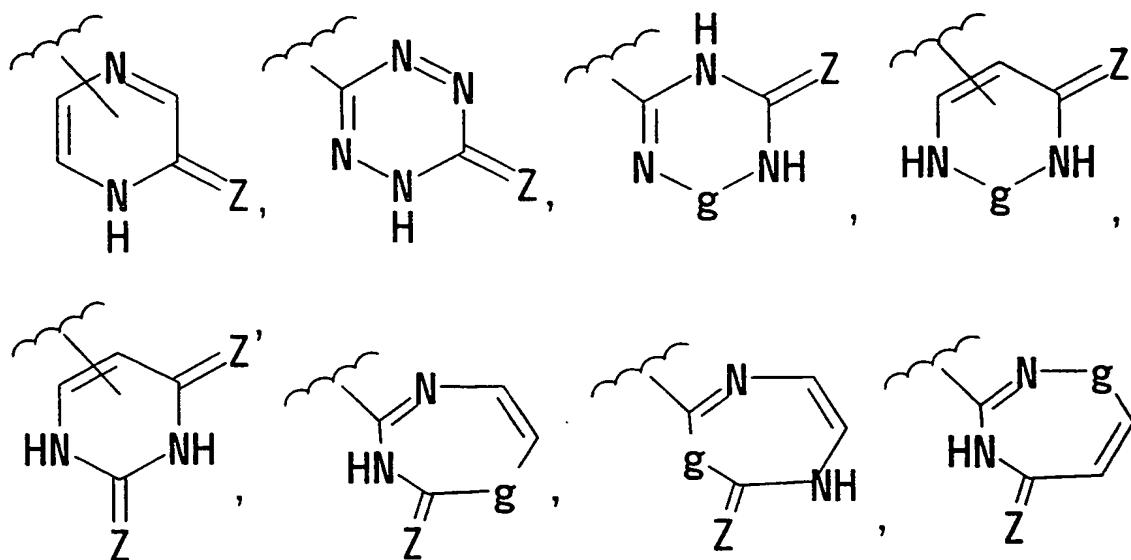
前記式（I）中、R<sup>1</sup>としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、（1）カルボキシル基、（2）テトラゾリル基、（3）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（-NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>）、（4）リン酸基、（5）スルホン酸基、（6）N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基などが挙げられる。

20 前記した「N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、

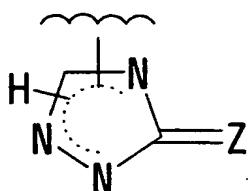
8



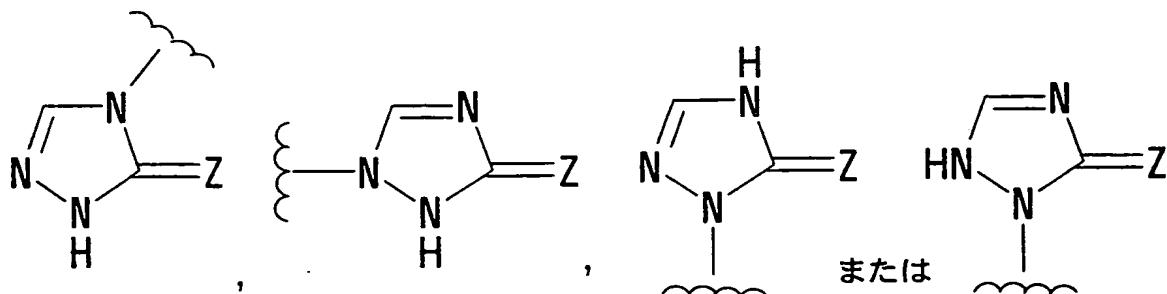
5



などが挙げられ、また、 $R^1$ で表される複素環残基と前記複素環残基が結合するフェニル基との結合は、上記式中 $g$ が $-NH-$ などを示す場合、上記に示すよう  
5 な炭素-炭素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の1つを介して結合してもよい。例えば、 $R^1$ が

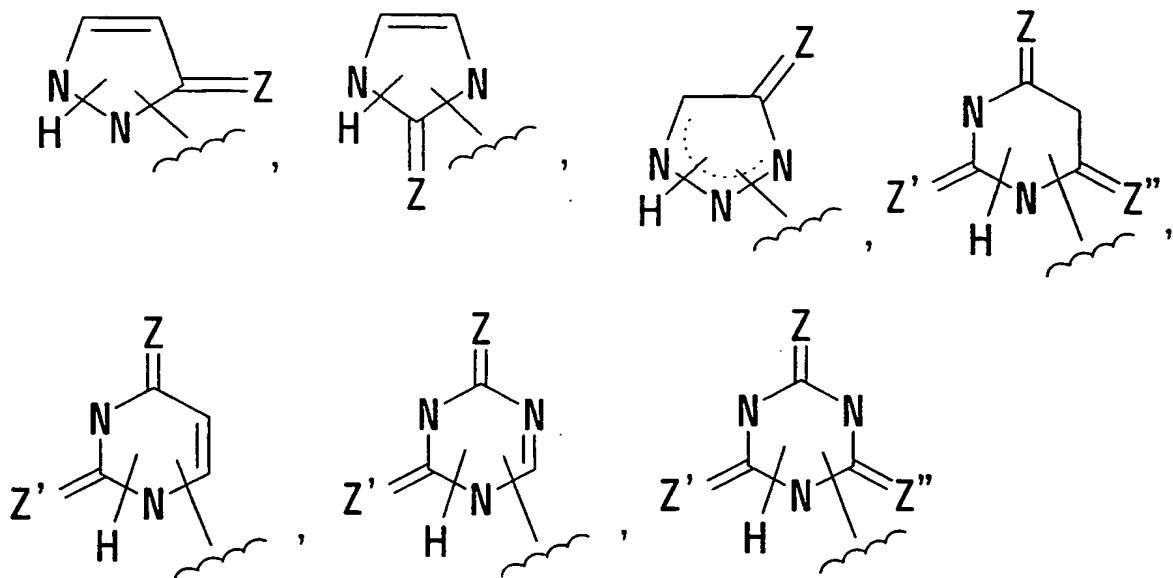


で示される場合、具体的にはそれぞれ



または

などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、

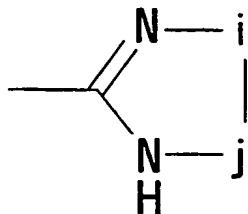


などが挙げられる。

前記式中、gは $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ または $-S(O)m-$ を示し、 $>=Z$ 、 $>=Z'$ および $>=Z''$ はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>など）（好ましくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基）を示し、mは0、1または2の整数を示す。

R<sup>1</sup>で表される複素環残基としては、例えば、オキサジアゾロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアゾロン環のようなプロトンドナーとしての-NH-や-OH基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、R<sup>1</sup>で示される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、R<sup>1</sup>で表される複素環残基としては、5ないし6員環さらに5員環残基が好ましい。

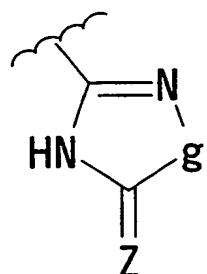
R<sup>1</sup>で表される複素環残基としては、式



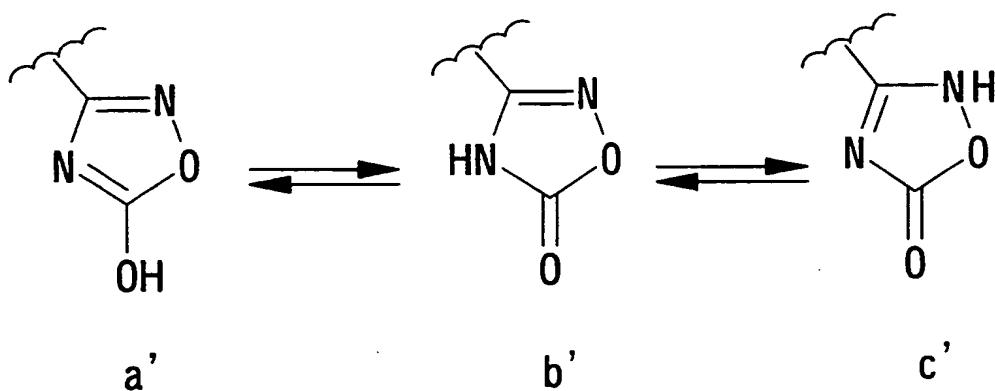
〔式中、iは-O-または-S-を示し、jは>=O、>=Sまたは>=S(O)mを示し、mは前記と同意義を示す〕で表される基（なかでも、2、5-ジヒドロ

– 5 – オキソ – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 3 – イル、 2, 5 – ジヒドロ – 5 – チオキソ – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 3 – イル、 2, 5 – ジヒドロ – 5 – オキソ – 1, 2, 4 – チアジアゾール – 3 – イル、 とりわけ、 2, 5 – ジヒドロ – 5 – オキソ – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 3 – イル) が好ましい。

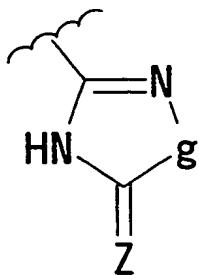
5 また、 上記複素環残基 ( $R^1$ ) は下記に示すように互変異性体が存在する。 例えれば、



において、  $Z = O$ ,  $g = O$  の時



のような  $a'$ ,  $b'$  および  $c'$  の 3 つの互変異性体が存在するが式



10 で示される複素環残基は上記の  $a'$ ,  $b'$  および  $c'$  のすべてを含むものである。

$R^1$  としての陰イオンを形成しうる基は、 置換可能な位置において、 置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基またはアシリル基 (例、 低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、 ベンゾイルなど) などで保護されていてもよい。

置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニル基1ないし3個で置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基(例、メチル、トリフェニルメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど)；

(2) 低級( $C_{1-4}$ )アルコキシー低級( $C_{1-4}$ )アルキル基(例、メトキシメチル、エトキシメチルなど)；

(3) 式： $-CH(R^4)-OCOR^5$

[式中、 $R^4$ は(a)水素、(b)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または(d)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルなど)を示し、 $R^5$ は(a)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルキル基(例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシリルメチルなど)、(d)炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基(例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e)置換されていてもよいアリール基(例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有して

いてもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f) 炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g) 炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基(例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、(h) 炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基(例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i) 炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、二トロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシリメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j) 炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、二トロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)または(k)置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、二トロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など)を示す]で表される基などが挙げられる。

また、R<sup>1</sup>としての陰イオンを形成しうる基は、上記した置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基またはアシリル基(例、低級( $C_{2-5}$ )アルカノイル、ベンゾイルなど)などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基(前記したR<sup>1</sup>としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基」と同様なものが挙げられる)、ハロゲン原子、二トロ、シアノ、低級( $C_{1-4}$ )

<sub>4</sub>) アルコキシ、1ないし2個の低級( $C_{1-4}$ )アルキルで置換されていてもよいアミノなどの置換基を有していてもよい。

前記式中、 $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基(プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基)に変じうる基は、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で陰イオンを形成しうる基に変じうる基(いわゆるプロドラッグ)であってもよく、また、シアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル基( $-C(=N-OH)-NH_2$ )、あるいは置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基またはアシル基でそれぞれ保護された(1)カルボキシリル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基( $-NHSO_2CF_3$ )、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基、(6)N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員(好ましくは5～6員)の単環状の置換されていてもよい複素環残基のように、化学的な反応により、 $R^1$ で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基(いわゆる合成中間体)であってもよい。

<sub>15</sub>  $R^1$ としては、置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル(例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど)もしくはアシル基(例、低級( $C_{2-5}$ )アルカノイル、ベンゾイルなど)で保護されていてもよいカルボキシリル、テトラゾリルあるいは2、5-ジヒドロ-5-オキソ-1、2、4-オキサジアゾール-3-イル(好ましくは、テトラゾリル)またはシアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル(好ましくはシアノ)が好ましく、とりわけテトラゾリルが好ましく用いられる。

前記式中、Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していること(好ましくは直接結合)を示し、原子鎖2以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には直鎖部分を構成する原子数が1または2である低級( $C_{1-4}$ )アルキレン、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ などが挙げられる。

前記式中、nは1または2(好ましくは1)の整数を示す。

前記式中、環 A は置換基 R<sup>2</sup> 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、該置換基としては、例えば、(1) ハロゲン(例、F, Cl, Brなど), (2) シアノ, (3) ニトロ, (4) 置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>) アルキル, (5) 低級(C<sub>1-4</sub>) アルコキシ, (6) 置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ, N-低級(C<sub>1-4</sub>) アルキルアミノ(例、メチルアミノなど), N, N-ジ低級(C<sub>1-4</sub>) アルキルアミノ(例、ジメチルアミノなど), N-アリールアミノ(例、フェニルアミノなど)、脂環式アミノ(例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-フェニルピペラジノなど)など)、(7) 式-CO-D' [式中、D' は水酸基またはアルキル部分が水酸基, 低級(C<sub>1-4</sub>) アルコキシ, 低級(C<sub>2-6</sub>) アルカノイルオキシ(例、アセトキシ, ピバロイルオキシなど)、低級(C<sub>1-6</sub>) アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ, エトキシカルボニルオキシなど)あるいは低級(C<sub>3-6</sub>) シクロアルコキシカルボニルオキシ(例、シクロヘキシリオキシカルボニルオキシなど)で置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>) アルコキシを示す] で表わされる基, または(8) 置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>) アルキル(前記したR<sup>1</sup>としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>) アルキル基」と同様なものが挙げられる)もしくはアシリル(例、低級(C<sub>2-5</sub>) アルカノイル、ベンゾイルなど)で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基などが挙げられる。

これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に1~2個同時に置換されてもよいが、置換基 R<sup>2</sup> 以外に環 A がさらに有する置換基としては、置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>) アルキル(例、水酸基、カルボキシル基, ハロゲンなどで置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>) アルキルなど), ハロゲンなどが好ましく、置換基 R<sup>2</sup> 以外に環 A が置換基を有さないことがより好みしい。

前記式中、R<sup>2</sup> としての陰イオンを形成しうる基(プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基)としては、例えば、(1) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタ

ンスルホン酸アミド基 ( $-NHSO_2CF_3$ )、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されていてもよい低級アルキル基（前記した  $R^1$  としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基」と同様なものが挙げられる）もしくは  
5 アシル基（例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど）で保護されていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。

$R^2$  としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとしては、例えば式  $-CO-D$  [式中、D は (1) 水酸基、(2) 置換されていてもよいアミノ（例えば、アミノ、N-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ、N, N-ジ低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノなど）または (3) 置換されていてもよいアルコキシ（例、(i) アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、N-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ、N, N-ジ低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノなど）、ハロゲン、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルチオ、低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルコキシあるいは置換されていてもよいジオキソレニル（例、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イルなど）で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ基、または (ii) 式  $-O-CH(R^6)-OCOR^7$  [式中、 $R^6$  は (a) 水素、(b)  
10 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、(c) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または (d) 炭素数 3-8 のシクロアルキル基（例、シクロ  
15 ペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）を示し、 $R^7$  は (a) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、(b) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c) 炭素数 3-8 のシクロアルキル基（例、シクロ  
20 ペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていても  
25 置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、n-ブチル、イソブチル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、(b) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c) 炭素数 3-8 のシクロアルキル基（例、シクロ  
30 ペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていても

よいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（C<sub>1-4</sub>）アルキル、低級（C<sub>1-4</sub>）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数1-3の低級アルキル基（例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシリルメチルなど）、（d）炭素数5 3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（C<sub>1-4</sub>）アルキル、低級（C<sub>1-4</sub>）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基（例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど）、（e）置換されていてもよいアリール10 基（例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級（C<sub>1-4</sub>）アルキル、低級（C<sub>1-4</sub>）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）、（f）炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチル15 オキシ、ネオペンチルオキシなど）、（g）炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基（例、アリロキシ、イソブテニロキシなど）、（h）炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基（例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、シクロヘプチルオキシなど）、（i）炭素数3-8のシクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルなど）もしくは置換20 されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（C<sub>1-4</sub>）アルキル、低級（C<sub>1-4</sub>）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基（例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシリルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど）、（j）炭素数3-8のシクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（C<sub>1-4</sub>）アルキル、低級（C<sub>1-4</sub>）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数2-325 の低級アルケニロキシ基（例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、

アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど) または (k) 置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など)を示す]で表される基など}を示す]で表される基などが挙げられる。

R<sup>2</sup>としては、エステル化されていてもよいカルボキシルが好ましく、その具体例としては、例えば、-COOH及びその塩、-COOMe、-COOEt、-COOtBu、-COOPr、ピバロイルオキシメトキカルボニル、1-(シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、n-ブチリロキシメトキシカルボニル、イソブチリロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチリロキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシリカルボニルオキシメトキシカルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオン(例、COO<sup>-</sup>、その誘導体など)を形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれであってもよく、カルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

前記R<sup>2</sup>としては、式-CO-D [式中、Dは(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級( $C_{2-6}$ )アルカノイルオキシ(例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級( $C_{3-8}$ )シクロアルカノイルオキシ、低級( $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級( $C_{3-8}$ )シクロアルコキシカルボニロキシ(例、シクロヘキシリオキシカルボニルオキシなど)、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシまたは低級( $C_{3-8}$ )シクロアルコキシで置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルコキシを示す]で表わされる基が好ましく、なかでも置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル(好ましくは、メチルまたはエチル)でエス

テル化されたカルボキシルが好ましい。

前記式中、R<sup>3</sup>で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、例えば、(1)アルキル基、(2)アルケニル基、(3)アルキニル基、(4)シクロアルキル基、(5)アリール基、(6)アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。

前記(1)のアルキル基としては、炭素数1～8程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられる。

前記(2)のアルケニル基としては、炭素数2～8程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどが挙げられる。

前記(3)のアルキニル基としては、炭素数2～8程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどが挙げられる。

前記(4)のシクロアルキル基としては、炭素数3～6程度の低級シクロアルキルがあげられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

前記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は水酸基、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ基、低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルチオ基などで置換されていてもよい。

前記(5)のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチルなどのフェニル-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルなどがあげられ、前記(6)のアリール基としては、例えばフェニルなどが挙げられる。

前記したアラルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン(例、F、Cl、Brなど)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノなど)、ハロゲン(例、F、Cl、Brなど)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、N-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノ、N,N-ジ低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルアミノなど)などが挙げられる。

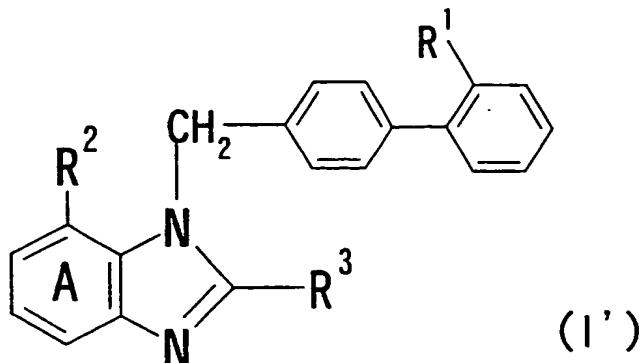
$C_{1-4}$ ）アルキルアミノなど）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオなど）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル（例、メチル、エチルなど）などを有していてもよい。

前記したなかでも、 $R^3$ で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基（例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基で置換されていてもよい低級（ $C_{1-5}$ ）アルキルまたは低級（ $C_{2-5}$ ）アルケニル基など）が好ましく、とりわけ、低級（ $C_{1-5}$ ）アルキル（より好ましくは、エチル）が好ましい。

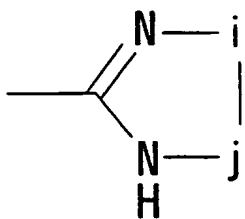
$R^3$ で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「ヘテロ原子」としては、 $-O-$ 、 $-S(O)$   $m-$  [ $m$ は0ないし2の整数を示す]、 $-NR'-$  [ $R'$ は水素原子または低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルを示す]などが挙げられ、なかでも $-O-$ が好ましく用いられる。

前記したなかでも、 $R^3$ としては、 $-O-$ 、 $-S(O)m-$  [ $m$ は0ないし2の整数を示す]または $-NR'-$  [ $R'$ は水素原子または低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルを示す]を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（ $C_{1-5}$ ）アルキルまたは低級（ $C_{2-5}$ ）アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級（ $C_{1-5}$ ）アルキルまたは低級（ $C_{1-5}$ ）アルコキシ（より好ましくは、エトキシ）が好ましい。

式（I）で表されるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する非ペプチド性化合物のなかでも、式（I'）



(式中、R<sup>1</sup>は(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基または(3)式



[式中、iは-O-または-S-を示し、jは>=O、>=Sまたは>=S(O)  
mを示し、mは前記と同意義を示す]で表される基を示し、環Aは置換基R<sup>2</sup>以外に置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル(例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルなど)またはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環(好ましくは、置換基R<sup>2</sup>以外に置換基を有さないベンゼン環)を示し、R<sup>2</sup>は式-CO-D[式中、Dは(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級(C<sub>2-6</sub>)アルカノイルオキシ(例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級(C<sub>3-8</sub>)シクロアルカノイルオキシ、低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級(C<sub>3-8</sub>)シクロアルコキシカルボニロキシ(例、シクロヘキシリオキシカルボニルオキシなど)、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシまたは低級(C<sub>3-8</sub>)シクロアルコキシで置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシを示す]で表わされる基を示し、R<sup>3</sup>は-O-、-S(O)m-[mは0ないし2の整数を示す]または-NR'-[R'は水素原子または低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルを示す]を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級(C<sub>1-5</sub>)アルキルまたは低級(C<sub>2-5</sub>)アルケニル基(好ましくは、低級(C<sub>1-5</sub>)アルキルまたは低級(C<sub>1-5</sub>)アルコキシ；より好ましくは、エトキシ)を示す。]で表されるベンズイミダゾール-7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましい。

とりわけ、2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸[Candesartan]、1-(シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ)エチル-2-

エトキシ-1-[ [2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート [Candesartan cilexetil] 、ピバロイルオキシメチル 2-エトキシ-1-[ [2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、2-エトキシ-1-[ [2'- (2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。

前記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合成することが可能である。また、Candesartan cilexetil を用いる場合には、EP-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

本発明で用いられるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物は、プロドラッグまたは薬理学的に許容される塩の形態であってもよい。このような塩としては、前記アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。

アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、磷酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

本発明で用いられるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物 [以下、

AII受容体拮抗化合物と称することがある。] のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりAII受容体拮抗化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてAII受容体拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてAII受容体拮抗化合物に変化する化合物をいう。AII受容体拮抗化合物のプロドラッグとしては、  
5 AII受容体拮抗化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、AII受容体拮抗化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペ  
ンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチ  
10 ル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；A  
II受容体拮抗化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化され  
た化合物（例、AII受容体拮抗化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、  
プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、スマリル化、アラニル化、ジメ  
チルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；AII受容体拮抗化合物のカ  
15 ルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、AII受容体拮抗化合物）  
のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチル  
エステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステ  
ル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5  
-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、  
20 シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合  
物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってAII受容  
体拮抗化合物から製造することができる。

また、AII受容体拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件でAII受容体拮抗化合物に変化するものであってもよい。

また、AII受容体拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

なお、経皮吸収製剤に適したAII受容体拮抗化合物の物理化学的性質としては、薬物が製剤から適度な速度で放出され皮膚に分布し、最終的には体循環に吸収されるためのほどよい水への溶解性（0.005～10mg/L）と油への分配率（水

／オクタノール分配係数：0.05～10,000）が挙げられる。

その他の条件としては、

- (1) 製剤中で化合物が不安定化しない特性を持ったもの；
- (2) 製剤中に用いられる粘着剤、皮膚透過調整物質あるいは一般的に用いられる添加剤と反応しない特性を持ったもの；
- (3) 製剤の製造時に一般的に用いられるアルコール、アセトン、酢酸エチル等の揮発性の溶媒に約0.1重量%以上溶解する特性を持ったもの；
- (4) 分子量が約10,000を超えないもの；
- (5) 融点が約300℃を超えないもの；

等が好ましい。

本発明の経皮吸収剤は、一般に経皮吸収剤に用いられる製造法又はそれに準じた方法により製造することができる。

本発明の経皮吸収製剤における形態としては、例えば取扱いや皮膚に対する密着性、密封包帯治療法による経皮吸収性がよいもの、具体的には常温で密着性を有するいわゆる粘着剤を皮膚接触体の基剤とするもの、取扱いの点から支持体（パッキング層）の片面に粘着剤層を形成した貼付剤（皮膚貼付剤等）等を用いることが好ましい。

このような経皮吸収剤では、例えば有効成分としてアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物は皮膚接触体に保持させたものが好ましい。また、皮膚接触体と支持体（パッキング層）とは一体となっているが、皮膚接触体の支持体（パッキング層）と接触していない側は、剥離ライナーのような保護体によってあるいは自体をロール状にすることによって保護されていてもよい。

また、皮膚接触体が粘着性を有していないものでもよい。このような場合には例えばテープ等によってこの製剤を固定し、皮膚接触体と皮膚との接触を維持するようにすればよい。

該皮膚接触体は主に有効成分であるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物、粘着剤及び皮膚透過調整物質によって形成されるのが好ましい。また、必要に応じ、安定化剤、薬物溶解促進剤、抗菌剤、充填剤等も含有していてよい。

前記粘着剤としては、常温で粘着性を有し、皮膚面に接した際に角質を傷めてカブレ等を生じることのない、従来から用いられている（メタ）アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤等の医薬用の粘着剤から構成することが好ましい。これらのうち、化学反応せず、品質的にも安定しており、通気性、粘着性もよい（メタ）アクリル系粘着剤が最も好ましい。

前記（メタ）アクリル系粘着剤としてはソフトセグメントとハードセグメントを含む自己架橋形成型（メタ）アクリル系コーポリマーが用いられる。例えば、（メタ）アクリル酸エステル約50ないし約80重量%と、1種又は2種以上の共重合性单量体約20ないし約50重量%を重合して得られる共重合体が用いられる。このような（メタ）アクリル酸エステルとしては、アクリル酸若しくはメタアクリル酸と、炭素数が2ないし18、好ましくは4ないし12の1級ないし3級アルコールとから得られるエステルを用いることができる。

具体的な（メタ）アクリル系粘着剤としては、2-ヘキシルアクリレートとアクリル酸からなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとヒドロキシエチルアクリレートからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートと2-メトキシエチルアクリレートからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとアクリル酸からなる共重合体等が挙げられる。

ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体等が用いられる。

シリコーン系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサン等のシリコーンゴムが用いられる。

一方、共重合性单量体としては、共重合反応に関する不飽和二重結合を分子内に少なくとも1個有すると共に、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミド基、アミノ基等の官能基を側鎖に有する单量体を用いることができる。

ヒドロキシ基を側鎖に有する单量体としては、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート等がある。

カルボキシル基を側鎖に有する单量体としては、（メタ）アクリル酸等の $\alpha$ -

β不飽和カルボン酸、マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステル、マレイン酸、フマル酸、クロトン酸等がある。

アミド基を側鎖に有する単量体としては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド等のアルキル（メタ）アクリルアミド、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド等のアルキルエーテルメチロール（メタ）アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、ビニルピロリドン等がある。

アミノ基を側鎖に有する単量体としては、ジメチルアミノアクリレート等がある。

これら以外に重合できる単量体として例えば（メタ）アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、N-ビニル-2-ピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルピペラジン、ビニルピラジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルホルモリン等を用いることができる。

上記の重合性単量体は1種又は2種以上により共重合していくてもよいが、粘着特性としての接着性、皮膚接触体中に含有するアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の放出性等の点から、カルボキシル基含有単量体や、ヒドロキシ基含有単量体の少なくとも1種を必須成分するものが好ましい。また、この単量体は約1ないし約50重量%、好ましくは約3ないし約20重量%の範囲で（メタ）アクリル酸エステルとの共重合に使用される。必要に応じて、前記に例示の他の単量体、例えば酢酸ビニルやN-ビニル-2-ピロリドンのようなビニル系単量体を約40重量%以下、好ましくは約30重量%以下の範囲で（メタ）アクリル酸エステルと共に重合させるとよい。

前記（メタ）アクリル酸エステルを主体とする共重合体は、通常、重合開始剤の存在下で上述の単量体を配合して溶液重合を行うことにより調製される。溶液重合を行う場合は、所定量の各種単量体に酢酸エチル又はその他の重合溶媒を加え、攪拌装置及び冷却還流装置を備えた反応器中で、アゾビス系、過酸化物系等の重合開始剤の存在下、窒素雰囲気中で約70ないし約90℃、約8ないし約40時間反応させればよい。また、単量体は一括投入又は分割投入のいずれの方法

であってもよい。

前記(メタ)アクリル酸エステルを主体とする共重合体の構成成分中、(メタ)アクリル酸エステルの割合は約50重量%以上が好ましい。

前記アゾビス系重合開始剤としては、2,2-アゾビス-イソープチロニトリル、1,1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルバレリニトリル)等が挙げられる。

前記過酸化物系重合開始剤としては、過酸化ラウロイル、過酸化ベンゾイル、ジ(tert-ブチル)パーオキサイド等が挙げられる。

前記ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体等が用いられる。

前記シリコーン系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサン等のシリコーンゴムが用いられる。

前記皮膚透過調整物質とは、主に皮膚の表面である角質に作用し、薬物の角質透過を促進ないし持続させうる性質を有し、結果的には、薬物の経皮吸収速度をコントロールしうる物質であれば何れでもよいが、薬物を効率よく経皮吸収させるための皮膚透過促進物質が好ましく用いられる。

一般に角質は、表面細胞の新陳代謝の結果できた脂質二重層から構成される細胞膜が幾重にも重なり合ってできたものである。このことにより、有害物質が容易に体内に入らないようになっている。このことは、薬物においても、通常の方法では経皮吸収されにくい理由になっている。従って、皮膚透過調整物質の主な標的は脂質二重層である。

脂質二重層に作用する物質としては、洗剤等の強力な界面活性剤、クロロホルム、エーテル類、ベンゼン等の溶媒も考えられるが、これらは脂質二重層を刺激、破壊し、有害作用を惹起するので好ましくない。

好ましい皮膚透過調整物質の性質としては、

(1) 脂質二重層の膜の流動性を高めること；

(2) 膜の積層構造のすきまにうるおいを持たせることによりそのすきまを広げること；

(3) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の皮膚接触体の中での溶解性を向上させること；等が挙げられ、さらに、

(4) 結果的に製剤からの放出性を速めること；  
等が挙げられる。

5 以上の性質を満たし、1日以上にわたって有効血中薬物濃度を与える薬物放出特性を有する調整剤（好ましくは、促進剤）としては、以下の(A)、(B)及び(C)等が挙げられる。本発明の経皮吸収剤は、これら3種の調整剤から選ばれる1種以上を含有し、好ましくは(A)、(B)及び(C)の3種を含有する。

10 (A) 脂溶性の吸収調整剤。より好ましくは炭素数6ないし22までの脂肪酸と炭素数1ないし12のアルコール類からなる脂肪酸エステル等。

(B) 水溶性吸収調整剤。より好ましくは多価アルコール類等。

(C) 非イオン界面活性剤。より好ましくはラウリル酸ジエタノールアミド及びその含有物等の脂肪酸アミド類等。

15 前記の炭素数6ないし22までの脂肪酸類としては、例えばカプロン酸、エナント酸、カプリル酸、モノカプリン酸、オレイン酸、ラウリル酸、ウンデシレン酸、ミリスチン酸、イソステアレン酸、リノール酸、パルチミン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ヘキサデセン酸等の炭素数が6ないし22（好ましくは10ないし22、より好ましくは10ないし20）のものが挙げられる。

20 前記の炭素数1ないし12までのアルコール類としては、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、t-ブタノール、ヘキサノール、オクタノール等が挙げられる。ここでいう脂肪酸は、上記脂肪酸と同じ範囲の天然あるいは合成により得られるものを意味する。

25 従って、前記の脂肪酸エステル類としては、例えばアジピン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエステル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸ブチル、ラウリル酸ヘキシル、パルチミン酸オクチル、オレイン酸エチル等が挙げられる。中でも、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル、セバシン酸ジエチルなどが好ましく、とりわけ、ミリスチン酸イソプロピルが好ましい。

前記の多価アルコール類としては、例えばエチレングリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールなど）、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等の低分子のグリコール類、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等の分子量が約200ないし約6,000の高分子のグリコール類等が挙げられ、中でも、エチレングリコール類（エチレングリコールなど）、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン等が好ましく、とりわけ、プロピレングリコールが好ましい。

前記の非イオン界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリル脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル、モノオレイン酸グリセリル、モノラウリル酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、モノミリスチン酸ソルビタン、モノパルチミン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（5）ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ブロックポリマー型非イオン界面活性剤（フルロニック L-62, L-64, F-68）等、多価アルコール脂肪酸エステル類（例えば、モノオレイン酸グリセリル、モノラウリル酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、モノミリスチン酸グリセリル、モノパルチミン酸グリセリル、ジオレイン酸グリセリル、ジラウリル酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、ジミリスチン酸グリセリル、ジパルチミン酸グリセリル、モノカプリル酸プロピレングリコール、トリ（カプリル・カプリン酸）グリセリル等）、ポリグリセリン脂肪酸エステル類（例えば、トリグリセリン脂肪酸エステル類（例えば、オレイン酸トリグリセリル、ラウリル酸トリグリセリル、ステアリン酸トリグリセリル、ミリスチン酸トリグリセリル）、テトラグリセリン脂肪酸エステル類（例えば、オレイン酸テトラグリセリル、ラウリル酸テトラグリセリル、ステアリン酸テトラグリセリル、ミリスチン酸テトラグリセリル、パルチミン酸テトラグリセリル）、ペンタグリセリン脂肪酸エステル類（例えば、オレイン酸ペンタグリセリル、ラウリル酸ペンタグリセリル、

ステアリン酸ペントグリセリル、ミリスチン酸ペントグリセリル、パルチミン酸ペントグリセリル)、ヘキサグリセリン脂肪酸エステル類(例えば、オレイン酸ヘキサグリセリル、ラウリル酸ヘキサグリセリル、ステアリン酸ヘキサグリセリル、ミリスチン酸ヘキサグリセリル、パルチミン酸ヘキサグリセリル)、ヘプタグリセリン脂肪酸エステル類(例えば、オレイン酸ヘプタグリセリル、ラウリル酸ヘプタグリセリル、ステアリン酸ヘプタグリセリル、ミリスチン酸ヘプタグリセリル)、デカグリセリン脂肪酸エステル類(例えば、オレイン酸デカグリセリル、ラウリル酸デカグリセリル、ステアリン酸デカグリセリル、ミリスチン酸デカグリセリル、パルチミン酸デカグリセリル)等)、  
10 脂肪酸アミド類(オレイン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸ジエタノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミノエチルアミド、ビニルピロリドン、ラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物(ヤシ脂肪酸ジエタノールアミド等)、ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、ラノリン誘導第四級アンモニウム塩、塩化ベンザルコニウム水溶液等)等が挙げられ、中でも、脂肪酸アミド、多価アルコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルが好ましく、脂肪酸アミドがより好ましく、とりわけ、ラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物(それを含有する皮膚透過調整物質)等が好ましく、ヤシ脂肪酸ジエタノールアミド等が更に好ましい。

15 また、本発明の製剤には上記以外の添加剤として、抗酸化剤、充填剤、薬物溶解補助剤、抗菌剤、皮膚刺激低減化剤等も必要に応じて配合することができる。

前記抗酸化剤としては、ビタミンE、ビタミンC等が挙げられる。

前記充填剤としては、カオリン、ベントナイト、二酸化チタン等が挙げられる。

前記薬物溶解補助剤としては、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン等が挙げられる。

25 前記抗菌剤としては、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、メチルパラヒドロキシベンゾエート等が挙げられる。

前記皮膚刺激低減化剤としては無水ケイ酸等が挙げられる。

また、更に他の吸収調整剤を添加することもできる。他の吸収調整剤としては、ポリプレニルアザシクロアルカン類(例えば、1-ドデシルアザシクロヘプタン

－2－オン等）、油脂類（例えば、オリーブ油、ヒマシ油、ホホバ油、トウモロコシ胚芽油、ヒマワリ油、ヤシ油、スクワラン、スクワレン、オレンジオイル、ミネラルオイル等）等が挙げられる。

好みしい皮膚透過調整物質は脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤の1種ないし2種類以上配合組成からなる。また最も好みしい皮膚透過調整物質は脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤をすべて配合する組成からなる。好みしい脂肪酸エステルはミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル又はセバスチン酸ジエチルである。最も好みしい脂肪酸はミリスチン酸イソプロピルである。また好みしい多価アルコールはエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール又はグリセリンである。最も好みしい多価アルコールはプロピレングリコールである。また好みしい非イオン界面活性剤は脂肪酸アミド、多価アルコール脂肪酸エステル又はポリグリセリン脂肪酸エステルである。最も好みしい非イオン界面活性剤は脂肪酸アミドである。そのときの好みしい脂肪酸アミドはラウリン酸ジエタノールアミド又はその含有物である。

最も好みしい脂肪酸アミドはヤシ脂肪酸ジエタノールアミドである。

本発明の製剤は、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の皮膚接触体の中での溶解性を向上させ、結果的に製剤からの放出性を速めることを満足するものである。

通常、皮膚接触体にアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を配合する場合、皮膚透過調整物質の作用が十分に行き渡り、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が浸透しやすくなる割合となるようにするのが好みしい。例えば、

(1) 皮膚接触体全体に対するアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の含有量は約0.01ないし約70重量%、より好みしくは約10ないし約60重量%、更に好みしくは約20ないし約50重量%；

(2) 皮膚接触体全体に対する皮膚透過調整物質の含有量は約0ないし約70重量%（好みしくは約1ないし約70重量%）、より好みしくは約10ないし約60重量%、更に好みしくは約20ないし約50重量%；

皮膚透過調整物質が脂肪酸エステル、多価アルコールおよび非イオン界面活性剤の1種ないし2種類以上配合組成からなる場合、そのときの皮膚接触体に占める脂肪酸エステル、多価アルコールまたは非イオン界面活性剤のそれぞれの重量は0ないし70重量%、より好ましくは1ないし30重量%である。とりわけ、  
5 皮膚接触体に占める脂肪酸エステル、多価アルコールおよび非イオン界面活性剤のそれぞれの重量は、1ないし30重量%、1ないし30重量%および1ないし15重量%となることが好ましい。また、皮膚透過調整物質が脂肪酸エステル、  
10 多価アルコールおよび非イオン界面活性剤を全て配合する組成からなる場合、脂肪酸エステルの配合重量を基準にして、多価アルコールの配合割合は脂肪酸エス  
テルの1／10から10倍の重量、より好ましくは1／2から5倍の重量、最も  
15 好ましくは1倍重量である。また非イオン界面活性剤の配合割合は脂肪酸エステルの1／50から10倍の重量、より好ましくは1／20から2倍の重量、最も  
更に好ましくは約1／4倍重量である。

(3) 皮膚接触体全体に対する粘着剤の含有量は約5ないし約99重量%（好  
15 ましくは約5ないし約98重量%）、より好ましくは約10ないし約60重量%、  
更に好ましくは約20ないし約50重量%；

皮膚接触体には、その他の成分として必要に応じ前記した抗酸化剤、充填剤、  
薬物溶解補助剤、抗菌剤等の物質を配合することができる。これらの成分は、皮  
膚接触体の粘着性や皮膚透過調整物質の効果を減じない範囲で用いられ、その配  
20 合量は約0.01ないし約50重量%、好ましくは約1ないし約20重量%、更  
に好ましくは約1ないし約10重量%である。

本発明の製剤の一態様である貼付剤は、粘着剤層の一方の面に支持体（バッキ  
ング層）を、他方の面に剥離ライナーを貼りあわせることにより得られる。

貼付剤の支持体（バッキング層）としては、本発明製剤中の有効成分が、投与  
25 後に効率よく吸収されるのに必要な皮膚からの水分の揮発を抑えて皮膚をむらす  
効果と、患者が容易に本製剤を皮膚に貼付でき、長時間貼付しても患者に違和感  
を与えない（ほどよい厚みで皮膚にぴったりと貼りつく）機能を有するものであ  
ればどのようなものでもよく、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、酢酸セ  
ルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニルー塩化

ビニル重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリオレフィン、ポリ塩化ビニリデン製の厚さ約50ないし約200μmのフィルム及びアルミニウム箔等が挙げられる。これらは単層シート（フィルム）、積層シートとしても、またアルミニウム箔以外の素材を使用した織布並びに不織布も使用することができる。

剥離ライナーについては、本経皮吸収製剤中の有効成分が、使用前に他のものと接触し、汚染したり、削り取られて損失することを防ぐ「覆い」の目的で使用するので、患者が本製剤を使用するときに容易にはがすことができ、かつはがした後の皮膚接触体が剥離ライナーをかぶせる以前の状態を保たれるものであればどのようなものでもよく、例えば、厚さ約50ないし約100μmのシリコン処理したポリエチレンテレフタレートフィルム、紙、ポリエステル、低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリアミド、ナイロン、ポリ塩化ビニル等が挙げられる。

皮膚接触体の形成は、粘着剤、皮膚透過調整物質及びアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含む組成物を適当な溶媒に溶かし、得られた粘着含有溶液を支持体（バッキング層）に塗布し、乾燥して溶媒を除去することによっても行うことができる。

本発明の製剤の1態様である貼付剤の製造法としては、支持体の上に皮膚接触体を塗工し、更に皮膚接触体面に剥離ライナーを貼付する方法、あるいは剥離ライナーに皮膚接触体を塗工し、更に皮膚接触体面に支持体を貼付する方法が挙げられる。皮膚接触体の塗工に際しては易揮発性の溶媒に溶解させた粘着剤の高濃度溶液に各種の皮膚透過調整物質を加えよく混和し、更に本発明のアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を加えよく混和し、皮膚接触体の組成物が溶解した溶液あるいは一部の組成物が分散した分散溶液を作製する。このときの好ましい易揮発性の溶媒としては、適当な乾燥条件下（例えば50℃で1時間加温する条件や室温で1昼夜放置する条件が目安となる）で容易に蒸発し、最終産物である皮膚接触体に残留しないもので、仮に少量残留しても生体に有害でないものが選ばれる。例えばエチルアルコール、酢酸エチルにイソプロピルアルコール又はアセトンが約0ないし約500重量%の範囲で含まれる混合溶液等が挙げられる。

溶媒中の粘着剤の濃度は塗工効率を高めるためには高濃度が好ましいが、均一に塗工するためにはあまり高い濃度は好ましくない。使用される濃度は約10重量%ないし約500重量%の範囲で好ましくは約20重量%ないし約150重量%である。粘着剤以外の皮膚接触体組成物の溶媒中の濃度は粘着剤に対する配合割合が決まれば自動的に決まるものである。アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物はできるだけ溶解した状態が好ましいので、予め易揮発性の溶媒に高濃度に溶解させ溶媒溶液として加える方法が好ましく用いられる。好ましい易揮発性の溶媒としては、乾燥後の皮膚接触体への残留の心配のない上記の粘着剤を溶解させる溶媒やアセトン、エチルアルコール、メチルアルコール等が挙げられる。好ましくはアセトン又は酢酸エチルが挙げられる。このときの溶媒中のアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物濃度は過飽和かあるいはそれに近い濃度が選ばれる。その濃度として約1ないし約20重量%が用いられる。またアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の配合量が多い場合には一部溶解しない部分が生じるが、この場合でも個体粒子が微粒子であることが好ましく、溶媒に溶解する前にアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の粉末をよく粉碎し用いる。

塗工の方法としては、ガラス板のような一定の平板の上に支持体（バッキング層）あるいは剥離ライナーを固定し、その上に皮膚接触体組成物の溶媒溶液を垂らし一定の厚さとなる条件で、例えば市販の塗工器（ベーカーアプリケーター：ヨシミツ精機）のようなローラーで広げ、その後室温で1昼夜放置し溶媒を蒸発させる方法が用いられる。溶媒の蒸発条件として、初期に50℃で30分加温すると溶媒を速やかに蒸発させることができるのでそのような条件を用いてもよい。以上は比較的少量を塗工する方法であるが、多量に製造できるよう改良され一般に用いられているような回転連続式製造機械を用いることができる。皮膚接触体組成物の溶媒溶液を垂らし一定の厚さとなる条件でローラーで広げたときのその厚さは皮膚接触体の厚さに濃度から逆算される溶媒の容積を考慮し大き目の厚さとして設置される。皮膚接触体の厚さは約0.01mmないし約5mmの範囲で、好ましくは約0.05mmないし約1mmである。

本発明の製剤は、使用前に目的が達成される適当な大きさに裁断して使用して

もよい。

アンジオテンシンII（A II）受容体拮抗作用を有する化合物の本発明の製剤中の配合量は、投与後皮膚から血液中に吸収させ、血液中の有効成分濃度が、副作用を惹起する濃度以下で、かつ有効な濃度を長時間持続できる量であれば特に  
5 制限はないが、例えば製剤全重量の約0.1ないし約60重量%、好ましくは約0.1ないし約20重量%、より好ましくは約1ないし約10重量%である。本発明の製剤が貼付剤の場合、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の皮膚接触部位の単位面積当たりの配合量は、例えば約0.01ないし約100mg/  
10 cm<sup>2</sup>（好ましくは約1ないし約100mg/cm<sup>2</sup>）、好ましくは約2ないし約50mg/cm<sup>2</sup>、更に好ましくは約5ないし約10mg/cm<sup>2</sup>である。なお、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の、副作用を惹起する濃度以下の有効濃度としては、約0.5ないし約1,000ng/mL、より限定した範囲では約1ないし約500ng/mLが目安として示される。

本発明の製剤の投与回数は、例えば、1週間に1ないし7回、好ましくは3ないし7回投与（貼付）である。また、本発明の製剤の貼付期間は、例えば、半日ないし1週間、好ましくは1ないし3日間であり、本発明の製剤の投与期間は、通常1ヶ月ないし5年であり、症状の進展を抑制するために、更に長期間投与されることもある。好ましくは3ヶ月ないし4年、更に好ましくは6ヶ月ないし2年である。かかる長期投与において、本発明の製剤は患者への負担を与えずに容易に投与できる。

本発明の製剤が、パッチ剤、テープ剤の場合、貼付に便利な大きさに裁断して、1枚を貼り付けるか若しくは2枚以上を身体の同一箇所又は別の場所に貼付してもよい。貼付する場所は特に限定されないが、体毛の少ない部位が好ましく、例えば、腕部内側、背中、大腿部内側等に貼付する。このうち、腕部位が好ましい。

25 本発明の製剤は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、サル、ヒツジ、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ等）に対して安全な医薬などとして用いることができる。

本発明の製剤の投与量は、主薬であるA II受容体拮抗作用を有する化合物の種類と含量、剤形、A II受容体拮抗作用を有する化合物放出の持続時間、対象

疾病、対象動物などによって種々異なるが、AII受容体拮抗作用を有する化合物の有効量であればよい。主薬であるAII受容体拮抗作用を有する化合物の1回当たりの投与量としては、例えば、好ましくは、成人1人当たり約0.01mg～10mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.05mg～5mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

本発明の製剤は、AII受容体アンタゴニスト作用を有する組成物として有用であり、AII介在性疾患、例えば、高血圧症、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞等）、腎炎および脳卒中等の循環器系疾患等の予防・治療に使用できる。

また、本発明の製剤は、高血圧症、心肥大、心不全、心筋梗塞、脳卒中、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、腎炎、糸球体腎炎、動脈硬化症、血管肥厚、インターベンション後（例、PTCA後）の血管肥厚または閉塞、バイパス手術後の血管再閉塞、高アルドステロン症、糸球体硬化症、腎不全、緑内障、高眼圧症、高脂血症、狭心症、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症、血栓症、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、健忘症、老人性痴呆、知覚機能障害、多臓器不全、内皮機能障害に伴う疾患または強皮症の予防・治療剤、または不安症状、緊張症状、不快精神状態または消化不良の予防・改善剤として、有用である。

本発明の製剤は、アンジオテンシンII受容体拮抗剤以外の降圧剤（カルシウム拮抗剤、利尿剤、ベータ遮断薬、利尿降圧剤など）と適宜併用して用いてよい。

本発明の製剤は、例えば、高血圧症の患者（体重約60kg）の治療には、有効成分を約1ないし約10重量%含有する本発明製剤を就寝前に腕部内側に1日1回、1ヶ月間適用する。

25

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

## 実施例

&lt;実施例 1&gt;

【表 1】

	皮膚接触体の組成	皮膚接触体に対する百分率
5	(粘着剤)	
	自己架橋形成型アクリル系コーポリマー (DuroTak87-2979)	47.5%
10	(皮膚透過調整剤)	
	モノラウリン酸ジエタノーラミド	5.0%
15	ミリスチン酸イソプロピル	20.0%
	プロピレングリコール	20.0%
	(有効成分)	
	1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)	
	エチル 2-エトキシ-1-[ [2'-(1H	
20	-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-	7.5%
	イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボ	
	キシラート	

95% (w/w) 自己架橋形成型アクリル系コーポリマー (DuroTak87-2979; 20 National Starch&Chemical) の酢酸エチル/イソプロパノール 8 : 2 (容積比) 溶液にラウリン酸ジエタノーラミド (AminonL-02; KAO Corporation Chemicals)、ミリスチン酸イソプロピル、プロピレングリコールおよび 1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-[ [2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートをそれぞれ皮膚接触体総重量の 5.0 重量%、20.0 重量%、20.0 重量%、および 7.5 重量%となるような配合比で加えてよく混和させ、この混合溶液 13 g (アセトンを含む重量) をキャスティング装置 (ペーカー・ア・プリケーター: ヨシミツ精機) のプレート上に広げた厚さ 0.075 mm のシリコン処理ポリエチレンテレフタレートフィルム (リンテック社、厚さ 75 μm,

マージ部を含めた総面積：600 cm<sup>2</sup>）上に垂らし、ローラーで乾燥後の厚み0.05 mmとなるよう広げ、室温で一昼夜溶媒を自然乾燥させ、さらに皮膚接触面と反対側の面に支持体（バッキング層、ポリエチレンフィルム、スリーエム社、厚さ76 μm）を貼付することにより本発明の経皮吸収剤を得た。なお、上記の組成を配合するに当たり、1-（シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ）エチル 2-エトキシ-1-[ [2'-（1H-テトラゾール-5-イル）ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートはあらかじめ5重量%となるようアセトンに溶解したものを加えた。乾燥後の製剤においては、酢酸エチル、イソプロパノールなどの自己架橋成型アクリル系コーポリマーの溶媒や、薬物溶解用の溶媒であるアセトンは含まれていないことを臭いが残っていないことで確認した。

## &lt;実施例2&gt;

【表2】

	<u>皮膚接触体の組成</u>	<u>皮膚接触体に対する百分率</u>
15	(粘着剤)	
	自己架橋成型アクリル系コーポリマー (DuroTAK87-2979)	47.5%
20	(皮膚透過調整剤)	
	モノラウリン酸ジエタノーラミド	5.0%
	ミリスチン酸イソプロピル	20.0%
	ポリエチレングリコール600	20.0%
	(有効成分)	
25	1-シクロヘキシリオキシカルボニルオキシエチル 2-エトキシ-1-[ [2'-（1H-テトラゾール-5-イル）ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート	7.5%

実施例1に使用されるプロピレングリコールの代わりにポリエチレングリコ-

ル 6 0 0 を用い実施例 1 と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

<実施例 3>

【表 3】

	<u>皮膚接触体の組成</u>	<u>皮膚接触体に対する百分率</u>
5	(粘着剤)	
	自己架橋形成型アクリル系コーポリマー (DuroTak387-2526)	47.5%
	(皮膚透過調整剤)	
10	モノラウリン酸ジエタノーラミド	5.0%
	ミリスチン酸イソプロピル	20.0%
	ポリエチレングリコール 600	20.0%
	(有効成分)	
15	1-シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-[ [2'-(1H -テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4- イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボ キシラート	7.5%

実施例 2 に使用される自己架橋形成方アクリルコポリマー DuroTak87-2979 の  
20 代わりに自己架橋形成方アクリルコポリマー DuroTak387-2516 を用い実施例 2 と  
同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

<実施例 4>

【表 4】

	<u>皮膚接触体の組成</u>	<u>皮膚接触体に対する百分率</u>
25	(粘着剤)	
	自己架橋形成型アクリル系コーポリマー (DuroTak87-2979)	87.5%
	(皮膚透過調整剤)	
	モノラウリン酸ジエタノーラミド	5.0%

## (有効成分)

1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)	
エチル 2 - エトキシ - 1 - [ [ 2' - ( 1 H	
ー テトラゾール - 5 - イル ) ビフェニル - 4 -	7. 5 %
5 イル ] メチル ] ベンズイミダゾール - 7 - カルボ	
キシラート	

---

実施例 1 に使用される皮膚透過調整物質であるラウリル酸ジエタノーラミド、  
ミリスチン酸イソプロピルおよびプロピレングリコールの 3 成分の代わりにラウ  
10 リル酸ジエタノーラミドの 1 成分を用い実施例 1 と同じ条件および方法で経皮剤  
を得た。

## &lt;実施例 5&gt;

## 【表 5】

15	皮膚接触体の組成	皮膚接触体に対する百分率
(粘着剤)		
	自己架橋成型アクリル系コーポリマー (DuroTak87-2979)	6. 7. 5 %
(皮膚透過調整剤)		
	モノラウリン酸ジエタノーラミド	5. 0 %
20	プロピレングリコール	20. 0 %
(有効成分)		
	1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)	
	エチル 2 - エトキシ - 1 - [ [ 2' - ( 1 H	
	ー テトラゾール - 5 - イル ) ビフェニル - 4 -	7. 5 %
25	5 イル ] メチル ] ベンズイミダゾール - 7 - カルボ	
	キシラート	

---

実施例 1 に使用される皮膚透過調整物質であるラウリル酸ジエタノーラミド、  
ミリスチン酸イソプロピルおよびプロピレングリコールの 3 成分の代わりにラウ

リル酸ジエタノーラミドおよびプロピレングリコールの2成分を用い実施例1と同じ条件および方法で経皮剤を得た。

<実施例6>

【表6】

5

<u>皮膚接触体の組成</u>		<u>皮膚接触体に対する百分率</u>
	(粘着剤)	
	自己架橋成型型アクリル系コーポリマー (DuroTAK87-2979)	67.5%
	(皮膚透過調整剤)	
10	モノラウリン酸ジエタノーラミド	5.0%
	ミリスチン酸イソプロピル	20.0%
	(有効成分)	
	1-シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ)	
	エチル 2-エトキシ-1-[2'-(1H	
15	-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-	7.5%
	イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボ	
	キシラート	

実施例1に使用される皮膚透過調整物質であるラウリル酸ジエタノーラミド、  
20 ミリスチン酸イソプロピルおよびプロピレングリコールの3成分の代わりにラウリル酸ジエタノーラミドおよびミリスチン酸イソプロピルの2成分を用い実施例1と同じ条件および方法で経皮剤を得た。

<実施例7>

【表7】

25

<u>皮膚接触体の組成</u>		<u>皮膚接触体に対する百分率</u>
	(粘着剤)	
	自己架橋成型型アクリル系コーポリマー (DuroTAK87-2852)	47.5%
	(皮膚透過調整剤)	

モノラウリン酸ジエタノーラミド	5. 0 %
ミリスチン酸イソプロピル	20. 0 %
プロピレングリコール	20. 0 %
(有効成分)	
5 1 - シクロヘキシカルボニルオキシカルボニルオキシ) エチル 2 - エトキシー 1 - [ [ 2' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボ キシラート	7. 5 %

10

実施例 1 に使用される自己架橋形成方アクリルコポリマー DuroTak87-2979 の代わりにそれよりも分子量が大きい自己架橋形成方アクリルコポリマー DuroTak87-2852 を用い実施例 1 と同じ条件および方法で経皮剤を得た。

#### ＜試験例＞

15 7 週齢の雄性 SD ラット（体重約 250 g、1 投与群 4 匹）をエーテルで麻酔し、腹部を除毛した後、仰向けに寝かせ、貼付面積 30 cm<sup>2</sup> のなるよう裁断した実施例 1 から 3 の本発明の経皮剤のそれぞれを除毛した腹部に貼付し、さらに貼付剤が剥がれないよう上から伸縮性の包帯で巻き固定した。なお投与した経皮吸収剤中の 1 - (シクロヘキシカルボニルオキシカルボニルオキシ) エチル 2 - エトキシー 1 - [ [ 2' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル]  
20 ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートの含有量は、実施例 1 および実施例 2 の経皮吸収剤でそれぞれ 30 cm<sup>2</sup> 当たり 20 mg、15 mg と計算された。

貼付後は非麻酔下で飼育ケージに戻し、定期的に尾静脈から採血し、血中の 2 - エトキシー 1 - [ [ 2' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸 [1 - (シクロヘキシカルボニルオキシカルボニルオキシ) エチル 2 - エトキシー 1 - [ [ 2' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートの活性代謝物] の濃度を HPLC にて定量した。

### 血漿中からの薬物の抽出

10 mL の試験管に血漿 0.2 mL を取り、さらに 0.2 標準 HCl 0.2 mL およびジエチルエーテル 5 mL を加え、振とうして薬物をエーテルで抽出し、そのエーテル溶液 4.5 mL を蒸発乾固させた後、HPLC 用溶離液を加え溶解させ、HPLC 定量サンプルとした。

### HPLC 条件

カラム : YMC-Pac ODS

溶離液 : 0.02M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> / CH<sub>3</sub>CN (容量比 70 : 30)

10 流速 : 1 mL / min

検出 : UV 210 nm

表 8 に各投与剤貼付後の 4、8、24、48 時間後の平均血漿中 2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル]メチルベンズイミダゾール-7-カルボン酸濃度を示す。

【表 8】

	投与サンプル	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
20	実施例 1 の経皮剤	130ng/mL	280ng/mL	800ng/mL	170ng/mL
	実施例 2 の経皮剤	120ng/mL	250ng/mL	800ng/mL	200ng/mL
	実施例 3 の経皮剤	120ng/mL	240ng/mL	800ng/mL	240ng/mL

実施例 1、実施例 2 および実施例 3 の経皮剤においては、長時間にわたって有効成分の経皮吸収が認められ、有効血漿中 2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル]メチルベンズイミダゾール-7-カルボン酸濃度が持続することが確認された。また、いずれの投与群においても実験終了時の薬剤貼付部位の皮膚の観察において異常は認められなかった。

<実施例 8>

実施例3の皮膚接触体の組成にさらに2酸化珪素が20.0%加わり、総組成の百分率が120%となる組成で実施例3と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

<実施例9>

5 実施例3におけるモノラウリン酸ジエタノーラミド、ミリスチン酸イソプロピルおよびポリエチレングリコール600の配合量をいずれも10%とする組成で実施例3と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

<実施例10>

10 実施例9の皮膚接触体の組成にさらに硬化ひまし油-50(HCO-50)が8.0%加わり、総組成の百分率が108%となる組成で実施例9と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

<実施例11>

実施例1におけるプロピレングリコールの代わりに1,3-ブチレングリコールを同じ量配合する組成で実施例1と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

15 <実施例12>

実施例1におけるプロピレングリコールの代わりにポリエチレングリコール300を同じ量配合する組成で実施例1と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

<実施例13>

20 実施例1におけるミリスチン酸イソプロピルの代わりにパルミチン酸イソプロピルを同じ量配合する組成で実施例1と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

<実施例14>

実施例1におけるミリスチン酸イソプロピルの代わりにセバシン酸ジエチルを25同じ量配合する組成で実施例1と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

<実施例15>

実施例1におけるモノラウリン酸ジエタノーラミドの代わりにヤシ脂肪酸エタノーラミドを同じ量配合する組成で実施例1と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

## &lt;実施例 16&gt;

実施例 1 における 1-(シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートの代わりに 2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸を同じ量配合する組成で実施例 1 と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

なお、本有効成分はあらかじめ 5% の濃度となるようアセトンに溶解させたものを配合時に用いた。

## 10 &lt;実施例 17&gt;

実施例 1 における 1-(シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートの配合量を 15% 重量にする組成で実施例 1 と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

## 15 &lt;実施例 18&gt;

実施例 1 におけるラウリル酸ジエタノーラミドの配合量を 10% 重量にする組成で実施例 1 と同じ条件および方法で本発明の経皮剤を得た。

## 産業上の利用可能性

20 アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物を好ましい速度で経皮吸収させることができ、経口剤で投与する場合に比較して、血中薬物濃度の変動が少なく薬理効果を持続させ、投与も簡便となる。

## 請求の範囲

1. アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含有する皮膚接触体と支持体とを有する経皮吸収剤。
- 5 2. 皮膚接触体に皮膚透過調整物質を含有する請求項1記載の剤。
3. 皮膚透過調整物質が脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤から選ばれる少なくとも1種以上の皮膚透過調整物質である請求項2記載の剤。
4. 皮膚透過調整物質として、脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤を含有する請求項2記載の剤。
- 10 5. アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤とを含有する経皮吸収剤。
6. アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が非ペプチド化合物である請求項1記載の剤。
- 15 7. アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である請求項1記載の剤。
8. アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートまたはその塩である請求項1記載の剤。
- 20 9. アンジオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である請求項1記載の剤。
- 25 10. 皮膚透過調整物質として、脂肪酸エステルを含有する請求項2記載の剤。
11. 脂肪酸エステルが炭素数10ないし22のカルボン酸と炭素数1ないし12のアルキルアルコールとのエステル体である請求項10記載の剤。
12. 脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル又はセバシン酸ジエチルである請求項10記載の剤。

13. 脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピルである請求項10記載の剤。
14. 皮膚透過調整物質として、多価アルコールを含有する請求項2記載の剤。
15. 多価アルコールがエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール又はグリセリンである請求項14記載の剤。  
5
16. 多価アルコールがプロピレングリコールである請求項14記載の剤。
17. 皮膚透過調整物質として、非イオン界面活性剤を含有する請求項2記載の剤。  
10
18. 非イオン界面活性剤が脂肪酸アミド、多価アルコール脂肪酸エステル又はポリグリセリン脂肪酸エステルである請求項17記載の剤。  
19. 非イオン界面活性剤が脂肪酸アミドである請求項17記載の剤。  
20. 脂肪酸アミドがラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物である請求項19記載の剤。  
15
21. ラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物がヤシ脂肪酸ジエタノールアミドである請求項20記載の剤。  
22. 皮膚貼付剤である請求項1記載の剤。  
23. 皮膚接触体における脂肪酸エステルの含有量が、皮膚接触体重量に対し約1～30重量%である請求項10記載の剤。  
24. 皮膚接触体における多価アルコールの含有量が、皮膚接触体重量に対し約1～30重量%である請求項14記載の剤。  
20
- 25
26. 皮膚接触体における非イオン界面活性剤の含有量が、皮膚接触体重量に対し約1～15重量%である請求項17記載の剤。  
27. 皮膚接触体に粘着剤を含有する請求項1記載の剤。  
28. 粘着剤がアクリル系粘着剤である請求項26記載の剤。  
29. 粘着剤が自己架橋型アクリル系粘着剤である請求項26記載の剤。  
30. 皮膚接触体における皮膚透過調整物質の含有量が、皮膚接触体重量に対し約0.01～70重量%である請求項1記載の剤。  
25

約 0 ~ 70 重量 % である請求項 1 記載の剤。

31. 皮膚接触体における粘着剤の含有量が、皮膚接触体重量に対し約 5 ~ 99 重量 % である請求項 26 記載の剤。

32. 皮膚接触体の単位皮膚接触面積当たりのアンジオテンシンII受容体拮抗作用 5 を有する化合物の含有量が、約 0.01 ~ 100 mg / cm<sup>2</sup> である請求項 1 記載の剤。

33. アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の有効血中濃度が 1 日以上持続する請求項 1 記載の剤。

34. アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物を含有する皮膚接触 10 体と支持体とを有する経皮吸収剤を投与することを特徴とするアンジオテンシン I I 介在性諸疾患の予防・治療方法。

35. 皮膚接触体に皮膚透過調整物質を含有する請求項 34 記載の方法。

36. 皮膚透過調整物質として、脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン 15 界面活性剤を含有する請求項 35 記載の方法。

37. アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤とを含有する経皮吸収剤を投与することを 20 特徴とするアンジオテンシン I I 介在性諸疾患の予防・治療方法。

38. 皮膚接触体と支持体とを有する経皮吸収剤の皮膚接触体にアンジオテンシン I I 受容体拮抗作用を有する化合物を添加することを特徴とするアンジオテン 25 シン I I 受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収方法。

39. アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含有する経皮吸収剤に脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤を添加することを特徴とするアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収調整方法。

40. アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収を調整する 25 ための脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤の使用。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/00926

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 9/70, 47/14, 47/10, 47/16, 31/4178,  
31/4245, A61P43/00//C07D403/10, 413/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 9/70, 47/14, 47/10, 47/16, 31/4178,  
31/4245, A61P43/00//C07D403/10, 413/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO, 95/06410, A1 (SMITHCLINE BEECHAM CORPORATION), 09 March, 1995 (09.03.95), CLAIMS; page 12, lines 14-21; page 16, lines 20-25; Page 29, lines 14-17 & US, 5824696, A & EP, 724387, A1 & JP, 9-502187, A	1,6 2-5,7-33,40
X Y	US, 5274104, A (Elf Sanofi), 28 December, 1993 (28.12.93), Column 1, lines 17 to 24; Column 14, lines 37 to 53; Claims & EP, 519831, A1 & FR, 2677984, A1 & JP, 5-186431, A	1,6 2-5,7-33,40
X Y	EP, 573271, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 08 December, 1993 (08.12.93), Abstract; page 6, lines 4-5; page 46, lines 11-20 & US, 5401851, A & US, 5484780, A & JP, 7-304752, A	1,6 2-5,7-33,40
X Y	EP, 574174, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 15 December, 1993 (15.12.93), Abstract; page 2, lines 32-36; page 58, lines 11-20 & US, 5612360, A & US, 5556981, A	1,6 2-5,7-33,40

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 May, 2000 (08.05.00)

Date of mailing of the international search report  
16.05.00

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00926

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& US, 5693633, A & US, 5569768, A & JP, 6-80666, A	
X Y	JP, 6-73008, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 15 March, 1994 (15.03.94), Par. Nos. [0009], [0036] (Family: none)	1,6 2-5,7-33,40
X Y	JP, 7-2776, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 06 January, 1995 (06.01.95), Par. Nos. [0009], [0038] (Family: none)	1,6 2-5,7-33,40
X Y	JP, 9-100240, A (Sanofi SA.), 15 April, 1997 (15.04.97), Claims; Par.No.[0037],(Especially,pagell,lines6-9), Par. No. [0052] & EP, 752249, A2 & FR, 2735365, A1	1,6,9 2-5,7,8,10- 33,40
X Y	WO, 97/34597, A1 (SANOFI), 25 September, 1997 (25.09.97), CLAIM 25; page 11, lines 7-13; & FR, 2746013, A1 & EP, 796617, A1 & JP, 11-507063, A & US, 5985915, A	1,6 2-5,7-33,40
Y	EP, 879597, A1 (TSUMURA & CO.), 25 November, 1998 (25.11.98), Full text; & WO, 97/28794, A1 & JP, 9-208462, A & JP, 9-208463, A & JP, 9-208542, A & US, 6054484, A	2-5,7-33,40
Y	JP, 8-40896, A (TEISAN SEIYAKU K.K.), 13 February, 1996 (13.02.96), Full text; (Family: none)	2-5,7-33,40
Y	JP, 7-330627, A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) 19.December.1995(19.12.95) , Full text; (Family: none)	2-5,7-33,40
Y	JP, 9-299445, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97), Full text; (Family: none)	2-5,7-33,40
Y	JP, 62-223118, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 01 October, 1987 (01.10.87), Full text; (Family: none)	2-5,7-33,40
Y	EP, 459136, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 04 December, 1991 (04.12.91), Full text, especially, Working Examples 29,44 & US, 5196444, A & US, 4328919, A & US, 5401764, A & US, 5705517, A & US, 5703110, A & US, 5962491, A & US, 6004989, A & JP, 4-384171, A & JP, 8-99960, A	7,8
Y	EP, 520423, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 30 December, 1992 (30.12.92), Full text, especially, Working Example 1	9
PX	WO, 99/586734, A1 (HEXAL AG), 11 November, 1999 (11.11.99), Full text; & DE, 19820151, A1	1,2,29

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP00/00926****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 34-39  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

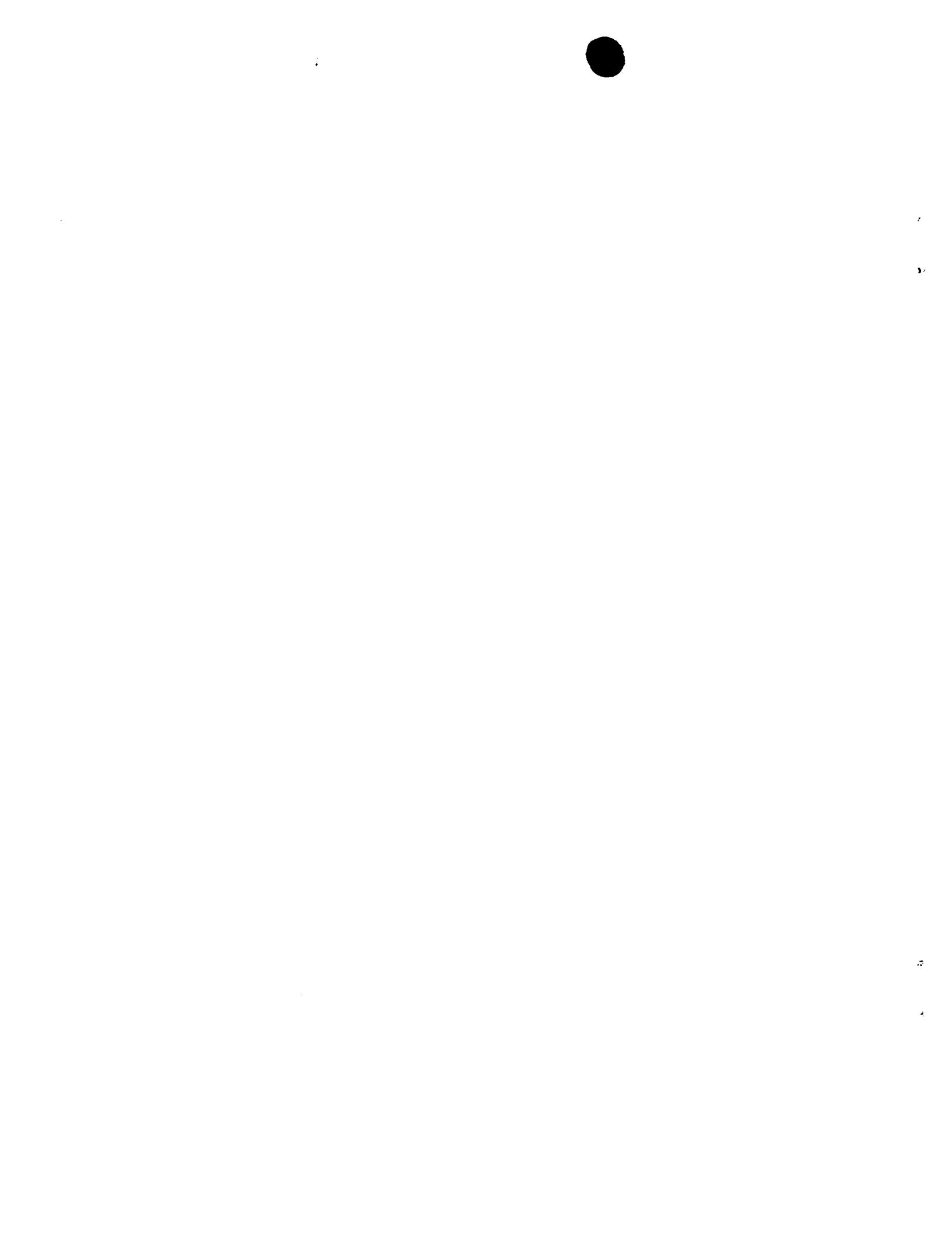
The subject matter of claim 34-39 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a) (i) and Rule 39.1(iv).
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**     The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
                             No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' A61K45/00, 9/70, 47/14, 47/10, 47/16, 31/4178,  
31/4245, A61P43/00//C07D403/10, 413/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' A61K45/00, 9/70, 47/14, 47/10, 47/16, 31/4178,  
31/4245, A61P43/00//C07D403/10, 413/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 95/06410, A1 (SMITHCLINE BEECHAM CORPORATION) 09. 3月. 1995 (09. 03. 95) CLAIMS, 第12ページ第14-21行, 第16ページ第20-25行, 第29ページ第14- 17行 & US, 5824696, A&EP, 724387, A1 & JP, 9-502187, A	1, 6 2-5, 7-33, 40
Y		

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 08. 05. 00	国際調査報告の発送日 16.05.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 渾賀下 浩一 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPOO/00926

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	US, 5274104, A (Elf Sanofi) 28. 12月. 1993 (28. 12. 93) 第1欄第17-24行, 第14欄第37-53行, Claims &EP, 519831, A1&FR, 2677984, A1 &JP, 5-186431, A	1, 6 2-5, 7-33, 40
X Y	EP, 573271, A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 08. 12月. 1993 (08. 12. 93) Abstract, 第6ページ第4-5 行, 第46ページ第11-20行 &US, 5401851, A&US, 5484780, A &JP, 7-304752, A	1, 6 2-5, 7-33, 40
X Y	EP, 574174, A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 15. 12 月. 1993 (15. 12. 93) Abstract, 第2ページ第32-36行, 第58ページ第11-20行 &US, 5612360, A&US, 5556981, A &US, 5693633, A&US, 5569768, A &JP, 6-80666, A	1, 6 2-5, 7-33, 40
X Y	JP, 6-73008, A (明治製菓株式会社) 15. 3月. 1994 (15. 03. 94) 【0009】、【0036】 ファミリーなし	1, 6 2-5, 7-33, 40
X Y	JP, 7-2776, A (明治製菓株式会社) 06. 1月. 1995 (06. 01. 95) 【0009】、【0038】 ファミリーなし	1, 6 2-5, 7-33, 40
X Y	JP, 9-100240, A (サノフィ) 15. 4月. 1997 (15. 04. 97) 【特許請求の範囲】、【0037】(特に、 第11ページ第6-9行)、【0052】 &EP, 752249, A2&FR, 2735365, A1	1, 6, 9 2-5, 7, 8, 10- 33, 40
X Y	WO, 97/34597, A1 (SANOFI) 25. 9月. 1997 (25. 09. 97) CLAIM 25, 第11ページ第7-13行 &FR, 2746013, A1&EP, 796617, A1 &JP, 11-507063, A&US, 5985915, A	1, 6 2-5, 7-33, 40
Y	EP, 879597, A1 (TSUMURA & CO.) 25. 11月. 1998 (25. 11. 98) 文献全体 &WO, 97/28794, A1&JP, 9-208462, A &JP, 9-208463, A&JP, 9-208542, A &US, 6054484, A	2-5, 7-33, 40
Y	JP, 8-40896, A (帝三製薬株式会社) 13. 2月. 1996 (13. 02. 96) 文献全体 ファミリーなし	2-5, 7-33, 40

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 7-330627, A (株式会社三和化学研究所) 19. 12月. 1995 (19. 12. 95) 文献全体 ファミリーなし	2-5, 7-33, 40
Y	JP, 9-299445, A (積水化学株式会社) 25. 11月. 1997 (25. 11. 97) 文献全体 ファミリーなし	2-5, 7-33, 40
Y	JP, 62-223118, A (久光製薬株式会社) 01. 10月. 1987 (01. 10. 87) 文献全体 ファミリーなし	2-5, 7-33, 40
Y	EP, 459136, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 04. 12月. 1991 (04. 12. 91) 文献全体、特に、 Working Example 29, 44 &US, 5196444, A&US, 4328919, A &US, 5401764, A&US, 5705517, A &US, 5703110, A&US, 5962491, A &US, 6004989, A&JP, 4-384171, A &JP, 8-99960, A	7, 8
Y	EP, 520423, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 30. 12月. 1992 (30. 12. 92) 文献全体、特に、 Working Example 1	9
P X	WO, 99/586734, A1 (HEXAL AG) 11. 11月. 1999 (11. 11. 99) 文献全体 &DE, 19820151, A1	1, 2, 29

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 34-39 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 34-39 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : <b>A61K 31/34</b>	A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/34597</b> (43) Date de publication internationale: 25 septembre 1997 (25.09.97)																		
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00474 (22) Date de dépôt international: 17 mars 1997 (17.03.97)  (30) Données relatives à la priorité: 96/03357 18 mars 1996 (18.03.96) FR		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.																		
(71) Déposant: SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).  (72) Inventeurs: FRANGIN, Gérald; Rue de l'Aiguelongue, F-34090 Montpellier (FR). MUÑOZ, Alain; 11, rue de la Saône, F-21121 Fontaine-les-Dijons (FR).  (74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).																				
<p>(54) Titre: USE OF ANTIARRHYTHMIC COMPOUNDS FOR REDUCING POST-INFARCTION MORTALITY (54) Titre: UTILISATION DE COMPOSÉS ANTIARRHYTHMIQUES DANS LA REDUCTION DE LA MORTALITÉ POST INFARCTUS</p> <p>The graph plots Survival Probability (Y-axis, 0.75 to 1.00) against Time in months (X-axis, 0 to 24). Two curves are shown: Amiodarone (solid line) and Placebo (dashed line). The Amiodarone curve is consistently higher than the Placebo curve, indicating better survival. Statistical values 0.052 and 0.057 are marked above the curves at approximately 12 months.</p> <table border="1"><caption>Estimated data points from the Kaplan-Meier survival curve graph</caption><thead><tr><th>Time (months)</th><th>Amiodarone Survival Probability</th><th>Placebo Survival Probability</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>3</td><td>~0.98</td><td>~0.96</td></tr><tr><td>6</td><td>~0.97</td><td>~0.95</td></tr><tr><td>12</td><td>~0.96</td><td>~0.94</td></tr><tr><td>24</td><td>~0.94</td><td>~0.91</td></tr></tbody></table>			Time (months)	Amiodarone Survival Probability	Placebo Survival Probability	0	1.00	1.00	3	~0.98	~0.96	6	~0.97	~0.95	12	~0.96	~0.94	24	~0.94	~0.91
Time (months)	Amiodarone Survival Probability	Placebo Survival Probability																		
0	1.00	1.00																		
3	~0.98	~0.96																		
6	~0.97	~0.95																		
12	~0.96	~0.94																		
24	~0.94	~0.91																		
<p>(57) Abstract</p> <p>The use of benzofuran derivatives having antiarrhythmic activity, particularly amiodarone or dronedarone, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for preparing pharmaceutical compositions capable of reducing cardiac-related mortality, particularly arrhythmia-related mortality and sudden death in patients who have a reduced left ventricular function following a myocardial infarction but do not have a disturbed cardiac rhythm requiring an antiarrhythmic treatment, is disclosed.</p>																				



(57) Abrégé

L'invention a pour objet l'utilisation de dérivés de benzofurane à activité antiarythmique en particulier l'amiodarone ou la dronedarone, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à réduire la mortalité d'origine cardiaque en particulier la mortalité cardiaque d'origine arythmique et la mort subite chez des patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite après infarctus du myocarde, sans troubles du rythme nécessitant un traitement antiarythmique.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finnlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		



"Utilisation de composés antiarythmiques dans la réduction de la mortalité post infarctus".

La présente invention concerne, d'une manière générale, l'utilisation de composés antiarythmiques, pour la prévention de la mortalité après infarctus du myocarde.

5 En particulier, l'invention a pour objet l'utilisation de dérivés du benzofuranne connus pour leur activité antiarythmique, en particulier l'amiodarone, ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés, pour la prévention de certains types de mortalité après infarctus récent du myocarde, notamment la mortalité d'origine cardiaque en particulier la mortalité cardiaque d'origine arythmique.

10

15

La mortalité après infarctus du myocarde apparaît la plus élevée, de l'ordre de 15%, dans les 6 à 12 premiers mois après l'accident aigu tandis qu'elle diminue par la suite pour s'aligner sur la mortalité enregistrée dans la maladie coronarienne stable et chronique.

20

25

Dans ce contexte, l'étendue de la masse myocardique détruite, pouvant se traduire par la fraction d'éjection, ainsi que les arythmies ventriculaires sont reconnues comme des facteurs de risque majeurs.

30

35

Par conséquent, une thérapie médicale destinée à prévenir le décès après infarctus du myocarde peut s'avérer particulièrement indiquée durant la première année après la survenue de cet accident cardiaque bien qu'il y ait discussion possible sur la durée même de cette thérapie prophylactique.

De nombreuses études réalisées chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde attestent toutefois que le dysfonctionnement ventriculaire gauche, les arythmies ventriculaires et l'importance de la maladie coronarienne concourent de manière indépendante au risque de mortalité globale et de mort subite, le dysfonctionnement ventriculaire gauche étant le facteur de risque essentiel (Multicenter Postinfarction Research Group -N. Engl. J. Med. 1983; 309: 331-336).

40

45

Ainsi, en dépit des progrès importants réalisés ces dernières années dans le traitement de l'infarctus myocardique, le pronostic reste assez réservé chez les



malades qui présentent une altération majeure de la fonction ventriculaire se reflétant par un abaissement marqué de la fraction d'éjection à ce niveau.

5 Bien que ce pronostic soit plus favorable chez les patients avec fraction d'éjection supérieure à 40%, il se détériore progressivement à mesure que ce paramètre tend vers le seuil critique de 40%. La mort, souvent subite chez ces patients, est très probablement causée dans la plupart des cas, par une fibrillation ventriculaire dégénérant en tachycardie ventriculaire létale.

10 Dans ces cas, il semble, par conséquent, logique d'essayer de prévenir ces troubles ventriculaires par l'administration d'agents antiarythmiques. Malheureusement, toutes les tentatives pour diminuer la mortalité post infarctus avec les agents antiarythmiques de classe I (classification de Vaughan-Williams) les plus usités ont échoué notamment chez des patients porteurs d'arythmies ou avec fonction ventriculaire gauche abaissée (The CAST Investigators - N. Engl. J. Med. 1989; 321 : 406-412).

20 Au contraire, ces agents antiarythmiques devraient être contre-indiqués puisqu'au lieu de diminuer la mortalité après infarctus du myocarde ils accroissent en fait le nombre de morts subites, probablement en raison de leurs effets arythmogènes.

25 A la suite de ces observations, la grande majorité des cardiologues se sont montrés sceptiques et même opposés au concept de prévention de la mort subite après infarctus du myocarde par l'administration d'agents antiarythmiques.

30 L'amiodarone, un puissant correcteur des troubles du rythme, largement utilisé dans cette indication, est capable de supprimer de manière importante les contractions ventriculaires prématurées complexes et la tachycardie ventriculaire soutenue tout en ne présentant qu'un effet inotrope négatif peu marqué et en étant nettement moins arythmogène que les antiarythmiques de classe I.

35 Toutefois, l'amiodarone se différentie des autres agents antiarythmiques par un mécanisme d'action différent : sa faculté de prolonger la durée du potentiel d'action et



d'allonger la période réfractaire de la cellule myocardique le situe dans la catégorie des antiarythmiques de classe III de Vaughan-Williams.

S'il est parfaitement reconnu que l'amiodarone est un agent bénéfique dans les arythmies potentiellement mortelles souvent réfractaires aux autres antiarythmiques, son efficacité a également été évaluée dans la prévention des décès survenant après infarctus du myocarde.

Par exemple, L. Ceremuzinski et coll. (J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20 : 1056-1062) ont enregistré, après administration d'amiodarone à la dose de 200mg / jour pendant un an, une réduction significative de la mortalité post infarctus et des arythmies ventriculaires chez des patients à haut risque présentant une contre-indication à la prescription de  $\beta$ -bloquants tandis que dans l'étude CAMIAT (Circulation 1991; 84 : 550-557), J.A. Cairns et coll. ont constaté, à la dose de 300 à 400mg / jour, une tendance de l'amiodarone à présenter un effet bénéfique vis-à-vis notamment de la mortalité totale ou la mortalité d'origine cardiaque chez des patients présentant des extrasystoles ventriculaires après infarctus du myocarde.

Dans l'étude BASIS (J. Am. Coll. Cardiol. 1990; 16 : 1711-1718), F. Burkart et coll., quant à eux, ont étudié pendant une année les effets de l'amiodarone à la dose de 200mg / jour chez des survivants d'infarctus du myocarde porteurs d'arythmies. Toutefois, les effets bénéfiques enregistrés doivent être pondérés par un manque d'efficacité observé chez les patients avec fonction ventriculaire gauche diminuée c'est-à-dire avec fraction d'éjection inférieure ou égale à 40%.

L'intérêt essentiel de cette étude réside, par conséquent, dans la mise en évidence d'un effet de l'amiodarone sur la survie de patients porteurs d'arythmies ventriculaires complexes asymptomatiques avec fonction ventriculaire gauche préservée (fraction d'éjection  $\geq 40\%$ ).

En conséquence, la fraction d'éjection du ventricule gauche apparaît davantage engagée dans le pronostic de survie du patient que les arythmies ventriculaires en accord avec C.S. Chakko et coll. (Am. Heart J. 1985; 109 : 497-504).



D'autre part des essais cliniques menés chez des patients n'ayant pas montré d'infarctus du myocarde ont mis en lumière des résultats parfois divergents.

5 Par exemple, de petites études préliminaires entreprises avec l'amiodarone chez des patients souffrant de cardiomyopathies, d'arythmies ventriculaires ou d'insuffisance cardiaque ont fourni des résultats contradictoires : Neri et coll. (Am. Heart J. 1987; 113 : 707-715) ont enregistré une survie améliorée, Cleland et coll. (Br. Heart J. 1987; 58 : 572-582) ont rapporté une incidence diminuée de la mort subite 10 tandis que Nicklas et coll. (Am. Heart J. 1991; 122 : 1016-1021) ainsi que Stewart et coll. (Brit. Heart J. 1989; 61 : 459-460) n'ont constaté aucune amélioration.

15 De même, dans une autre étude pratiquée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère en l'occurrence, l'étude GESICA, H.C. Doval et coll. (Lancet 1994 ; 344 : 493-498) ont montré que l'amiodarone, à la dose de 300mg / jour, pendant 2 ans a permis d'obtenir, une réduction significative de la mortalité dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle qu'il s'agisse de la mort subite ou de la mortalité due à 20 l'insuffisance cardiaque progressive.

Enfin, S.N. Singh et coll. ont publié dans N. Engl. J. Med. 1995; 333 : 77-82, les résultats de l'étude clinique CHF-STAT s'étendant sur 45 mois avec des doses journalières de 300mg d'amiodarone chez des patients porteurs d'arythmies ventriculaires asymptomatiques et souffrant d'insuffisance cardiaque modérée 25 d'origine ischémique ou non ischémique.

Bien que ce composé se soit révélé efficace pour supprimer les arythmies ventriculaires et améliorer la fonction ventriculaire, cette étude a montré, d'une manière tout à fait inattendue, que l'amiodarone n'a aucun effet, après 2 ans, ni sur la mort subite, ni sur la prolongation de la survie de patients montrant une insuffisance cardiaque modérée.

30 Toutefois, une tendance à réduire la mortalité chez des patients avec cardiomyopathie non ischémique a pu être relevée (fraction d'éjection  $\geq 40\%$ ).



Des tentatives d'interprétation des résultats apparemment contradictoires mis en lumière dans ces deux derniers essais ont été formulées par G.Breithardt (N. Engl. J. Med. 1995; 333 : 121-122) et par S.C. Hammill et coll. (Heart 1996 ; 75 : 6-7).

5

Ces auteurs ont fait remarquer que la différence la plus significative entre les deux études repose sur la nature même de la maladie cardiaque sous-jacente.

10

En fait, la grande majorité des patients dans l'essai CHF-STAT présentaient une cardiomyopathie ischémique alors, qu'à l'inverse, une majorité de patients dans l'étude GESICA étaient atteints de cardiomyopathie non ischémique.

15

En conséquence, et pour cette raison, les malades de l'étude CHF-STAT n'ont probablement pas tiré avantage de l'amiodarone. La tendance remarquée dans l'étude BASIS citée précédemment où un manque d'efficacité de ce composé avait été observé chez des patients avec fraction d'éjection < 40% se trouverait donc confirmée par ces essais.

20

On peut donc conclure, à la suite de ces données cliniques, que la cause de l'insuffisance cardiaque sous-jacente peut jouer un rôle prédominant dans la détermination d'un effet bénéfique de l'amiodarone sur la prophylaxie de la mortalité.

25

On mentionnera par ailleurs le brevet FR 2 626 176 qui concerne des compositions destinées au traitement de l'insuffisance coronaire par association d'amiodarone et d'au moins un vasodilatateur et un  $\beta$ -bloquant.

30

Selon ce brevet, l'amiodarone et l'isosorbide dinitrate, pris isolément, ne montrent pas, par rapport à un groupe contrôle, une diminution de la mortalité ni à 7 jours ni à 1 an alors que l'administration précoce, en début d'infarctus, de l'association isosorbide dinitrate / amiodarone suivie d'une administration prolongée de cette même association réduirait la mortalité à 1 an dans l'infarctus du myocarde.

35

Néanmoins aucun résultat comparatif n'y est rapporté ce qui permettrait de soutenir cette conclusion.



5                    Cette affirmation apparaît par conséquent comme purement spéculative et d'autant plus douteuse qu'elle ne figure plus dans la demande de brevet WO 90/09176 du même inventeur qui décrit, postérieurement, les mêmes compositions destinées au traitement de l'insuffisance coronaire.

10                  Enfin, on signalera la demande de brevet WO 95/09625 se rapportant à l'utilisation de l'amiodarone pour le traitement de patients souffrant d'insuffisance cardiaque qu'ils soient porteurs ou non d'arythmies ventriculaires. L'amiodarone y est éventuellement associée à d'autres agents cardioactifs.

15                  Cependant, on ne fait aucune référence, dans cette demande de brevet, à un dysfonctionnement ventriculaire gauche comme facteur essentiel de cause de mortalité de sorte qu'il est totalement impossible de déduire ou encore de prévoir le comportement de l'amiodarone, associée ou non à d'autres agents cardioactifs, en présence de ce seul facteur de risque se traduisant par une fonction ventriculaire gauche amoindrie.

20                  A partir des résultats regroupés ci-dessus, on peut affirmer que, dans une certaine mesure, un bénéfice de l'amiodarone a pu être démontré sur la prévention de la mortalité après infarctus du myocarde ou non et ce, chez des malades présentant des troubles du rythme et / ou certaines formes d'insuffisance cardiaque.

25                  Toutefois, on n'a jamais rapporté ni même publié jusqu'à présent un avantage quelconque de l'amiodarone dans la prophylaxie des décès par administration précoce de cet agent après la phase aigüe de l'infarctus du myocarde notamment dans la prophylaxie de la mortalité d'origine cardiaque, en particulier la mortalité cardiaque 30 d'origine arythmique, en tenant compte, comme seul facteur de risque prédominant et mortel, d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche se traduisant par une fraction d'éjection basse.

35                  On signalera cependant les publications de A. Munoz (Arch. Mal. Coeur 1991; 94 (II) : 67-69) et de J.A. Camm et coll. (Am. J. Cardiol. 1993; 72 : 95F-98F) qui décrivent



un protocole d'étud clinique impliquant l'évaluation de l'amiodarone comme agent de prévention de la mortalité après infarctus du myocarde chez des patients ne présentant pas d'arythmies lors de l'incorporation dans l'essai mais une fonction ventriculaire gauche altérée.

5

L'étude en question nécessitant plusieurs années, aucun résultat quel qu'il soit n'a encore été publié qui permettrait d'affirmer ou d'inflimer les hypothèses qui lui servent de fondement.

10

Aussi, peut-on conclure de l'ensemble des études rapportées précédemment, que le comportement de l'amiodarone vis-à-vis de la mortalité de patients à risques, qu'ils soient ou non dans une période post infarctus, est loin d'être élucidé d'autant que des résultats parfois surprenants et divergents ont été enregistrés qui ne permettent la formulation que de simples suppositions sur les aspects encore méconnus de cet antiarythmique.

20

Or, on a maintenant trouvé que l'amiodarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont capables de prévenir de manière significative et avec moins d'effets arythmogènes que les antiarythmiques de classe I, certains types de mortalité notamment la mortalité d'origine cardiaque en particulier la mortalité cardiaque d'origine arythmique chez des patients présentant après infarctus du myocarde, une fonction ventriculaire gauche diminuée, c'est-à-dire des patients avec cardiomyopathie ischémique, sans troubles du rythme symptomatiques.

30

Par conséquent, on peut affirmer avoir mis en évidence pour la première fois, dans le cadre de la présente invention, la possibilité de prévenir la mortalité cardiaque d'origine arythmique notamment la mort subite dans la période post infarctus, au moyen d'un agent antiarythmique, en l'occurrence l'amiodarone ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, chez des patients avec facteur de risque majeur mais sans arythmies symptomatiques.

35

Cette prévention de la mortalité cardiaque d'origine arythmique ainsi relevée se traduit concrètement par une réduction du taux de mortalité d'origine arythmique, en



particulier une réduction du taux de morts subites.

Ainsi, l'invention se rapporte à l'utilisation, comme principe actif, d'un dérivé de benzofurane à activité antiarythmique en particulier l'amiodarone ou la dronédarone ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé, de préférence le chlorhydrate, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à réduire la mortalité d'origine cardiaque chez des patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite après infarctus du myocarde, sans troubles du rythme nécessitant un traitement antiarythmique.

10

Par "dérivé de benzofurane à activité antiarythmique", on désigne, dans le cadre de la présente invention, un composé benzofurannique choisi parmi ceux décrits dans les brevets US 3248401, US 5223510 et EP 338746 ainsi que dans les demandes de brevet WO 88/07996, WO 89/02892, WO 90/02743 et WO 94/29289.

15

De l'ensemble de ces composés, on peut citer par exemple le 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-méthylsulfonamido-benzofurane ou dronédarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables décrits dans le brevet US 5223510.

20

Cependant, on préfère généralement, comme dérivé de benzofurane à activité antiarythmique, l'amiodarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables décrits dans le brevet US 3248401.

25

On entend d'ailleurs par "amiodarone", dans le contexte de la présente invention, le 2-n-butyl-3-(4-diéthylaminoéthoxy-benzoyl)benzofurane sous forme basique ou sous forme de complexes d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

30

L'utilisation des métabolites actifs des dérivés de benzofurane à activité antiarythmique dont il est question précédemment, fait également partie de la présente invention. Comme exemple de tels métabolites on peut citer le 2-n-butyl-3-(4-éthylaminoéthoxy-benzoyl)benzofurane ou N-deséthylamiodarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables tels que décrits dans le brevet FR 2550091 et le 2-

35



n-butyl-3-[4-(3-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-méthylsulfonamido-benzofuranne ou N-desbutyldronédarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables décrits dans le brevet US 5223510.

5 De même, l'appellation "mortalité d'origine cardiaque" recouvre, dans le cadre de l'invention, la mortalité due à toutes causes cardiaques (tous décès exceptés ceux dus à une cause non cardiaque) notamment, et de manière plus particulière, la mortalité cardiaque d'origine arythmique.

10 Par "mortalité cardiaque d'origine arythmique", on désigne d'ailleurs la mortalité subite ou non due à toute cause arythmique c'est-à-dire soit le décès se produisant dans l'heure ou moins d'une heure après l'apparition de nouveaux symptômes en l'absence d'insuffisance ventriculaire gauche agravée ou de choc soit le décès sans témoin d'un patient apparemment stable, soit la fibrillation ventriculaire fatale ("non ressuscitée").

15 L'appellation "mortalité cardiaque d'origine arythmique", recouvre également, dans le cadre de l'invention, les arrêts cardiaques non fatals ("ressuscités" après défibrillation), c'est-à-dire les événements arythmiques non fatals causant un arrêt cardiaque.

20 De plus, l'expression "mortalité cardiaque d'origine arythmique" inclut également de manière plus spécifique, la "mortalité cardiaque subite d'origine arythmique" ou "mortalité subite d'origine arythmique" ou "mort subite", à savoir le décès se produisant dans l'heure ou moins d'une heure après l'apparition de nouveaux symptômes en l'absence d'insuffisance ventriculaire gauche agravée ou le décès fortuit d'un patient sans symptômes ou avec symptômes cardiovasculaires stables survenu sans témoin et dans les 24 heures de la connaissance de cet événement.

30

On précisera également que l'expression «patient présentant une fonction ventriculaire gauche réduite après infarctus du myocarde, sans troubles du rythme nécessitant un traitement antiarythmique» a pour signification un patient, qui doté d'une fonction ventriculaire gauche diminuée après infarctus du myocarde, peut éventuellement présenter des troubles du rythme asymptomatiques c'est-à-dire sans

35



signification pathologique mais pas de troubles du rythme relevant d'un traitement antiarythmique.

Enfin par "fonction ventriculaire gauche réduite", on entend essentiellement une fonction ventriculaire gauche déficiente se reflétant par une fraction d'éjection  $\leq 40\%$ .

5

10

Comme il sera décrit plus en détails par la suite, on a relevé au cours d'un essai impliquant plusieurs centaines de patients, que l'amiodarone de préférence sous forme de son chlorhydrate, administrée journalier après la phase aigüe de l'infarctus du myocarde ne provoque pas d'effet délétère sur une période de 24 mois.

15

En outre, on a trouvé que cet agent antiarythmique tend à prévenir la mortalité d'origine cardiaque dans certains cas spécifiques, par exemple chez des patients avec fraction d'éjection supérieure à 30% et inférieure ou égale à 40% dans la période post infarctus inaugural c'est-à-dire chez des patients n'ayant pas fait plusieurs infarctus (sans histoire d'infarctus).

20

De même, on a pu mettre en évidence que le chlorhydrate d'amiodarone peut prévenir, de manière significative, sur une période d'au moins 2 ans, la mortalité cardiaque d'origine arythmique, subite ou non, comprenant ou pas les arrêts cardiaques non fatals, puisqu'on a pu enregistrer une réduction de 28 à 30% de ce type de mortalité à 2 ans.

25

Par ailleurs, on a trouvé que le chlorhydrate d'amiodarone peut réduire également de façon tout à fait significative, la mortalité subite d'origine arythmique ou mort subite sur une période de 24 mois (37% de réduction à 24 mois).

30

Cet effet prophylactique qui a été observé aussi bien chez des patients avec fraction d'éjection supérieure à 30% et inférieure ou égale à 40% s'est même révélé encore plus marqué chez des patients avec fraction d'éjection ventriculaire gauche fortement diminué c'est-à-dire  $< 30\%$ .

35



Pour leur utilisation en thérapeutique, les dérivés de benzofurane à activité antiarythmique selon l'invention sont généralement introduits dans des compositions pharmaceutiques.

5 Ces compositions pharmaceutiques peuvent être présentées sous toute forme convenant à leur administration en thérapie humaine notamment pour administration par voie orale, sublinguale, nasale, inhalée, parentérale, topique, transdermique ou rectale.

10 Généralement, on utilise la voie orale ou parentérale mais, de préférence la voie orale. Pour ce qui concerne l'unité d'administration celle-ci peut prendre la forme, par exemple d'un comprimé sécable ou non, d'une dragée, d'une capsule, d'une gélule, d'une poudre, d'une suspension ou d'un sirop pour l'administration orale, d'un suppositoire pour l'administration rectale, d'une solution ou suspension pour l'administration parentérale ou d'un dispositif appelé communément "patch" pour l'administration transdermique.

20 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention pourront avantageusement comprendre, par unité d'administration, de 50 à 600mg de principe actif notamment de 150 à 250mg pour l'administration orale, de 10 à 250mg de principe actif pour l'administration parentérale ou encore de 50 à 200mg de principe actif pour l'administration rectale.

25 On peut constituer notamment des compositions pharmaceutiques contenant l'amiodarone, la dronedarone ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables à raison de 50 à 500mg pour l'administration orale plus particulièrement des compositions orales renfermant de 150 à 250mg d'amiodarone ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou encore de 50 à 150mg de dronedarone ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

30 Selon la voie d'administration choisie, les compositions pharmaceutiques en question seront préparées, de manière conventionnelle en associant le principe actif tel que l'amiodarone ou la dronedarone ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.



acceptables, avec un excipient ou véhicule pharmaceutique approprié, celui-ci pouvant être constitué, par exemple d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes :

5 lactose, amidons, talc, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale, polysorbate, mannitol, dihydrogénophosphate sodique, eau distillée, alcool benzylique ou agents édulcorants.

10 Pour la préparation d'une composition pharmaceutique orale, on peut par exemple mélanger le principe actif avec les excipients ou véhicules pharmaceutiques sélectionnés puis procéder à une granulation à l'état sec ou humide.

15 Selon la nature de l'excipient utilisé, on peut si nécessaire, obtenir par simple mélange une poudre susceptible d'être convertie directement en comprimés. On peut introduire cette poudre ou ce granulé directement dans des capsules ou gélules ou, de préférence, les transformer par compression en noyaux de comprimés.

20 A titre d'exemple, on peut préparer des compositions pharmaceutiques dosées à 200mg de chlorhydrate d'amiodarone pour une administration par voie orale par exemple sous la forme de comprimés, sécables ou non, par granulation et compression des ingrédients suivants :

Exemple 1

25	Chlorhydrate d'amiodarone	200mg
	Lactose	96mg
	Amidon de maïs	60mg
30	Polyvinylpyrrolidone	12mg
	Silice colloïdale anhydre	2.4mg
	Stéarate de magnésium	4.6mg



---

375mg

Exemple 2

5	Chlorhydrate d'amiodarone	200mg
	Lactose	71mg
	Amidon de maïs	66mg
10	Polyvinylpyrrolidone	6mg
	Silice colloïdale anhydre	2,4mg
15	Stéarate de magnésium	4,6mg
		<hr/>
		350mg

20 De même, on peut constituer une composition pharmaceutique contenant 106mg de chlorhydrate de dronédarone pour une administration orale notamment sous forme d'une gélule :

Exemple 3

25	Chlorhydrate de dronédarone	106mg
	(soit 100mg de dronédarone base)	
30	Amidon de maïs	138,5mg
	Talc	50mg
	Silice colloïdale anhydre	1,25mg
35	Stéarate de magnésium	2,5mg



Lactose	201,75mg
	500mg

5 Pour une administration parentérale, on peut préparer également des compositions pharmaceutiques dosées à 150mg de chlorhydrate d'amiodarone ou 10,6mg de chlorhydrate de dronédarone, par exemple sous la forme d'une solution injectable de formulation :

10

Exemple 4

15

Chlorhydrate d'amiodarone	150mg
Polysorbate 80	300mg
Alcool benzylique	60mg
Eau pour préparation injectable Q.S.*	3ml

20

Exemple 5

25

Chlorhydrate de dronédarone	10,6mg
(soit 10mg de dronédarone base)	
Mannitol	200mg
Dihydrogénophosphate sodique anhydre	120mg
Eau pour préparation injectable Q.S.*	10ml

30

\* Q.S. : quantité suffisante pour

Lors de la recherche d'un effet prophylactique sur la mortalité post infarctus, en accord avec l'invention, le principe actif, plus spécialement l'amiodarone ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré à des doses journalières variant de 100 à 800mg par voie orale, de préférence de 200 à 400mg.



Dans le cas particulier de l'administration par voie orale de l'amiodarone, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables, des doses journalières supérieures à 400mg par exemple des doses de 400 à 800mg notamment des doses de 600 à 800mg, sont réservées aux traitements de courte durée par exemple aux traitements d'attaque nécessitant une dose de charge importante en principe actif alors que les doses journalières inférieures ou égales à 400mg, par exemple des doses de 200 à 300mg de préférence des doses de 200mg représentent davantage des doses d'entretien.

10

En particulier, on peut utiliser le schéma thérapeutique suivant qui comporte l'administration du chlorhydrate d'amiodarone comme principe actif d'abord en dose de charge ensuite en dose d'entretien à savoir :

15

- **Traitements d'attaque** : 800mg / jour ou 4 comprimés dosés chacun à 200mg de chlorhydrate d'amiodarone pendant 2 semaines, le traitement débutant précocement après la phase aiguë de l'infarctus du myocarde par exemple dès le 5ème jour.

20

- **Traitements d'entretien** : 400mg / jour ou 2 comprimés dosés chacun à 200mg de chlorhydrate d'amiodarone pendant 3 à 4 mois puis 200mg de chlorhydrate d'amiodarone pendant au moins 12 mois.

25

Selon un autre aspect de l'invention, l'administration du dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables peut être réalisée en association étroite c'est-à-dire simultanée ou séquentielle avec l'administration d'au moins un agent cardioactif supplémentaire de manière à renforcer l'effet prophylactique recherché et/ou traiter la maladie cardiaque sous-jacente.

30

Par conséquent, un autre objet de l'invention se rapporte à l'utilisation d'un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique, préférentiellement l'amiodarone ou la dronedarone, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé pour la préparation de compositions pharmaceutiques à administrer en association simultanée ou séquentielle, à au moins un agent cardioactif supplémentaire, pour la réduction de

35



la mortalité d'origine cardiaque chez des patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite après infarctus du myocarde, sans troubles du rythme nécessitant un traitement antiarythmique.

5 Selon cette variante, on peut associer le principe actif, par exemple l'amiodarone, la dronedarone ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et au moins un agent cardioactif supplémentaire choisi parmi un diurétique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un inhibiteur de l'angiotensine II, un inhibiteur calcique, un agent cardiotonique, un agent  $\beta$ -bloquant, un dérivé nitré et un inhibiteur 10 de la vitamine K.

A titre d'exemples non limitatifs, on citera par la suite des agents cardioactifs qui peuvent être associés au principe actif en question, ces agents étant dénommés par leur Dénomination Commune Internationale (DCI).

15 Ainsi, on peut sélectionner :

- le diurétique parmi le furosémide, l'hydrochlorothiazide, la métolazone, l'amiloride et la spironolactone, ces composés étant administrés à des doses thérapeutiquement actives choisies entre 1 et 200mg / jour.
- 20 • l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine parmi le captopril, l'énelapril, le fosinopril, le quinapril, le ramipril, le lisinopril, le cilazapril et le périndopril, ces composés étant administrés à des doses thérapeutiquement actives choisies entre 2 et 150mg / jour.
- 25 • l'inhibiteur de l'angiotensine II parmi l'irbésartan, le losartan, le candesartan, le valsartan, le zolasartan, le telmisartan, l'éprosartan, ces composés étant administrés à des doses thérapeutiquement actives choisies entre 1 et 200mg / jour. L'irbésartan représente toutefois un inhibiteur de l'angiotensine II préféré.
- 30 • l'inhibiteur calcique parmi la nifédipine, la nicardipine, la lacidipine, la félodipine, l'amiodipine, le diltiazem et le vérapamil, ces composés étant administrés à des doses thérapeutiquement actives choisies entre 1 et 500 mg / jour.



- l'agent cardiotonique parmi l'acétyldigitoxine, la digitoxine et la digoxine, ces composés étant administrés à des doses thérapeutiquement actives choisies entre 0.1 et 2mg / jour.
- 5      • l'agent  $\beta$ -bloquant parmi le timolol, l'aténolol, le pindolol, le bisoprolol, l'acébutolol, le propranolol, le métaproterolol, le nadolol, le tertatolol, l'alprénolol, le betaxolol, le cétilprolol et l'oxprénelol, ces composés étant administrés à des doses thérapeutiquement actives choisies entre 10 et 500 mg / jour.
- 10     • le dérivé nitré parmi le nicorandil, le mononitrate d'isosorbide, le dinitrate d'isosorbide et la trinitrine, ces composés étant administrés à des doses thérapeutiquement actives choisies entre 2 et 200mg / jour.
- 15     • l'antagoniste de la vitamine K parmi la warfarine, l'acénocoumarole et la phenprocoumon, ces composés étant administrés à des doses thérapeutiquement actives choisies entre 1 et 50mg / jour.
- 20     Les associations avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou avec un inhibiteur de l'angiotensine II représentent toutefois des associations préférées.
- 25     Cependant, l'amiodarone ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, ne représente pas le dérivé de benzofurane à activité antiarythmique de choix pour la constitution par exemple d'une association simultanée représentée par une unité d'administration unique étant donné sa durée de vie particulièrement prolongée par rapport aux autres agents cardioactifs qui lui seraient associés.
- 30     L'efficacité prophylactique des dérivés de benzofurane à activité antiarythmique et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables vis-à-vis de la mortalité post infarctus a été mise en évidence par l'intermédiaire du chlorhydrate d'amiodarone, lors d'une étude clinique prospective, multicentrique et en double aveugle (avec une approche en triple aveugle) avec randomisation (répartition au hasard) des patients en 2 groupes définis à partir de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- 35



Cette étude, qui s'est étalée sur une période de plusieurs années, a été pratiquée chez des patients à haut risque présentant une fonction ventriculaire gauche déficiente après infarctus du myocarde récent. Elle a consisté à démontrer sur une période de 2 ans, une diminution de la mortalité cardiaque, de la mortalité cardiaque d'origine arythmique cumulée ou non aux événements arythmiques non fatals causant un arrêt cardiaque et enfin une diminution de la mortalité subite d'origine arythmique (mort subite).

10

## ETUDE CLINIQUE

### I. Sélection des patients

15 La randomisation des patients a été effectuée entre les 5ème et 21ème jours après infarctus du myocarde. Durant cette période, on a vérifié les critères d'inclusion et d'exclusion suivants pour chaque patient des deux sexes susceptible d'être enrôlés dans l'essai à savoir :

20

#### Critères d'inclusion

- 1) présence d'un infarctus du myocarde
  - 25 2) fraction d'éjection inférieure ou égale à 40% par ventriculographie radionucléide standardisée
  - 3) âge supérieur à 18 ans et inférieur à 75 ans
- 30 Un enregistrement Holter a également été pratiqué durant 24 heures mais les résultats n'ont pas été retenus pour l'inclusion.

35

#### Critères d'exclusion

- 1) contre-indications à l'amiodarone



- 2) statut particulier du patient notamment femmes en âge de procréation, maladie non cardiaque ou préexistante susceptible d'abréger de manière significative une survie de 2 ans ou toute condition requérant un traitement avec des antidépresseurs tricycliques, la phénytoïne, la lidoflazine, la prenylamine ou la vincamine
- 5
- 3) nécessité d'une thérapie antiarythmique autre que des  $\beta$ -bloquants ou la digitale au moment de l'incorporation dans l'essai
- 10
- 4) angor sévère ne répondant pas à un traitement conventionnel
- 5) insuffisance cardiaque grave ne répondant pas à un traitement conventionnel
- 15.
- 6) nécessité d'une chirurgie cardiaque
- 20 Chacun des 1486 patients sélectionnés selon ces critères ont été inclus dans l'étude et randomisés dans deux groupes entre 5 et 21 jours après l'infarctus du myocarde pour recevoir soit le chlorhydrate d'amiodarone soit le placebo.
- Ces groupes ont été constitués sur base de la fraction d'éjection c'est-à-dire :
- 25 - un groupe de 797 patients dotés d'une fraction d'éjection supérieure à 30% et égale ou inférieure à 40% ci-après "Groupe I"
- un groupe de 689 patients dotés d'une fraction d'éjection inférieure à 30% ci-après "Groupe II"

## II. Durée et traitement

30

L'essai a duré pendant 4 années, la période de recrutement s'étalant sur 3 ans de sorte que les patients recrutés durant les 2 premières années ont été traités pendant 2 ans et ceux recrutés dans la dernière année ont été traités jusqu'à la fin de l'essai. Le traitement minimum a été, par conséquent, de 1 an.

35



Ce traitement a été instauré en double aveugle à partir de comprimés contenant soit le placebo soit 200mg de chlorhydrate d'amiodarone, selon le schéma thérapeutique suivant :

5        a) Dose de charge :

800mg soit 4 comprimés / jour en deux prises pendant 2 semaines.

10      b) Dose d'entretien :

• 400mg soit 2 comprimés / jour en deux prises à partir de la 3ème semaine pendant 3 mois et 2 semaines.

• 200mg soit 1 comprimé / jour durant 20 mois.

Une co-médication a également été instaurée à savoir : des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez 77% des patients, des β-bloquants chez 44%, des antagonistes de la vitamine K chez 29%, de la digoxine chez 23%, des antagonistes du calcium chez 14%.

Des enregistrements Holter pratiqués au cours de l'essai ont révélé qu'environ 40% des patients présentaient plus de 10 extrasystoles ventriculaires par heure ou de 3 extrasystoles bi ou tri-géménées

20

### III. RESULTATS

Les différences de survie enregistrées ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meyer (p significatif si  $\leq 0,05$ ).

En prenant en compte :

- la mortalité totale dans l'essai, c'est-à-dire la mortalité due à toute cause qu'elle soit cardiaque, non cardiaque ou inconnue
- ou la mortalité cardiaque totale, c'est-à-dire la mortalité due à des causes cardiaques,

on n'a pas enregistré, sur une période de 24 mois, une différence significative entre le taux de survie dans le groupe traité et le taux de survie dans le groupe placebo.

Toutefois, on n'a relevé aucun effet délétère provoqué par le chlorhydrate d'amiodarone sur la période considérée. En outre, on n'a pas observé de réduction



significative de la mortalité totale dans les Groupes I et II sur la même période de 24 mois. Cependant, on a pu mettre en évidence un effet préventif précoce de la mortalité totale dans le Groupe I sur la période des 6 premiers mois ( $p = 0,06$ ) et notamment sur la période des 3 premiers mois ( $p < 0,05$ ).

5 Par ailleurs, on n'a observé, par rapport au groupe placebo aucun effet significatif de réduction de la mortalité totale sur une période de 24 mois chez des patients avec histoire d'infarctus.

10 Cependant une tendance à prévenir la mortalité totale chez des patients sans histoire d'infarctus (avec infarctus inaugural) a pu être relevée sur la même période de 24 mois ( $p < 0,05$  sur 3 mois,  $p = 0,06$  sur 6 mois et  $p = 0,07$  sur 12 mois).

15 D'autres résultats obtenus lors de cet essai randomisé sont répertoriés ci-après en référence aux dessins ci-annexés sur lesquels :

20 15 a) les abréviations utilisées possèdent les significations suivantes :

- PL " signifie " placebo "
- Am " et "Amiodarone" signifie " chlorhydrate d'amiodarone "
- St. 1 " signifie " Groupe I "
- St. 2 " signifie " Groupe II "
- MI " signifie "infarctus du myocarde non inaugural "
- noMi " signifie "infarctus du myocarde inaugural "
- \* " signifie  $p < 0,05$
- \*\* " signifie  $p < 0,01$

25

b) la Figure 1 représente le taux de patients dans les Groupes I et II survivant durant 24 mois à la mort d'origine cardiaque.

30

Ces résultats montrent que le chlorhydrate d'amiodarone ne diminue pas de manière significative, par rapport au groupe placebo, le taux de mortalité d'origine cardiaque sur une période de 24 mois dans les 2 groupes en question. Toutefois, un effet prophylactique précoce a pu être mis en évidence durant les 6 premiers mois dans le Groupe I ( $p < 0,05$  sur 6 mois) et plus particulièrement dans les 3 premiers mois ( $p < 0,01$  sur 3 mois).

35



- c) la Figure 2 représente le taux de patients survivant durant 24 mois à la mort cardiaque après infarctus inaugural.

On n'observe, suite à cet essai et par rapport au groupe placebo, aucun effet significatif, de réduction de la mortalité d'origine cardiaque sur une période de 24 mois chez des patients avec histoire d'infarctus. Par contre, une tendance à prévenir la mortalité d'origine cardiaque chez des patients sans histoire d'infarctus a pu être décelée sur la même période de 24 mois ( $p = 0,06$  sur 24 mois) tandis qu'une diminution significative de ce type de mortalité a été relevée sur une période de 3 mois, 6 mois et 12 mois ( $p < 0,05$  sur 3,6 et 12 mois).

- d) la Figure 3 représente le taux de patients survivant à la mort cardiaque d'origine arythmique sur une période de 24 mois.

Les résultats obtenus montrent une réduction significative de ce type de mortalité, par rapport au groupe placebo, sur une période de 3 mois ( $p < 0,05$ ), 6 mois ( $p < 0,05$ ) et 24 mois ( $p = 0,052$ ).

Par exemple, on a obtenu 44% de réduction de la mortalité cardiaque d'origine arythmique à 6 mois et 30% à 24 mois.

- e) la Figure 4 représente le taux de patients dans les Groupes I et II survivant sur une période de 24 mois à la mort cardiaque d'origine arythmique.

On peut déduire de ces résultats une réduction significative de ce type de mortalité par rapport au groupe placebo sur une période de 3 mois ( $p < 0,05$ ) et 6 mois ( $p = 0,058$ ) dans le Groupe I et sur une période de 24 mois ( $p < 0,05$ ) dans le Groupe II.

Ainsi, on a observé un effet prophylactique significatif encore plus marqué dans le Groupe II que dans le Groupe I c'est-à-dire chez des patients avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche particulièrement réduite (< 30%).

- f) la Figure 5 représente le taux de patients survivant à la mort subite d'origine arythmique sur une période de 24 mois.



Les résultats obtenus mettent en lumière une réduction significative de ce type de mortalité par rapport au groupe placebo ( $p = 0.052$  sur 3 mois,  $0.057$  sur 6 mois,  $< 0.05$  sur 12 mois et  $< 0.05$  sur 24 mois).

En outre, on a enregistré les % suivants de réduction de ce type de mortalité :

- 5            53% de réduction à 3 mois  
              48% de réduction à 6 mois  
              48% de réduction à 12 mois  
              37% de réduction à 24 mois

- 10           g) la Figure 6 représente le taux de patients dans les Groupes I et II survivant, sur une période de 24 mois, à la mort subite d'origine arythmique.

15           Par rapport au placebo, une réduction significative de ce type de mortalité a été enregistrée, sur la période considérée, dans les deux groupes ayant reçu le chlorhydrate d'amiodarone. Toutefois un effet réducteur encore plus marqué a été relevé dans le Groupe II ( $p < 0.05$  sur 12 mois et sur 24 mois) c'est-à-dire dans le groupe de patients présentant une fraction d'éjection fortement amoindrie ( $< 30\%$ ).

- 20           h) la Figure 7 représente le taux cumulé de patients survivant sur une période de 24 mois, soit à la mort cardiaque d'origine arythmique soit aux arrêts cardiaques non fataux.

25           Ces résultats mettent en évidence une diminution significative sur une période de 24 mois, de ce type d'événement par rapport au groupe placebo ( $p < 0.01$  sur 3 mois et  $p < 0.05$  sur 6 mois, 12 mois et 24 mois). En outre, les % de diminution suivants ont été enregistrés :

- 30           59% de diminution à 3 mois  
              45% de diminution à 6 mois  
              41% de diminution à 12 mois  
              28% de diminution à 24 mois



1) la Figure 8 représente le taux cumulé de patients dans les Groupes I et II survivant sur une période de 24 mois soit à la mort cardiaque d'origine arythmique soit aux arrêts cardiaques non fatals.

5        Dans le Groupe II une tendance à prévenir ce type d'événement a été relevée sur une période de 24 mois alors que dans le Groupe I, une réduction significative de ce type d'événement a été obtenue avec le chlorhydrate d'amiodarone par rapport au groupe placebo sur une période d'au moins 12 mois (p <0,01 sur 3 et 6 mois et p < 0,05 sur 12 mois).

10

15

20

25

30

35



REVENDICATIONS

1. Utilisation de dérivés de benzofuranne à activité antiarythmique ou d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme principes actifs pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à réduire la mortalité d'origine cardiaque chez des patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite après infarctus du myocarde, sans troubles du rythme nécessitant un traitement antiarythmique.
- 10 2. Utilisation selon la Revendication 1 caractérisée en ce que le dérivé de benzofuranne est l'amiodarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 15 3. Utilisation selon la Revendication 1 caractérisée en ce que le dérivé de benzofuranne est la dronédarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 20 4. Utilisation selon la Revendication 1 caractérisée en ce que le dérivé de benzofuranne est la déséthylamiodarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 25 5. Utilisation selon la Revendication 1 caractérisée en ce que le dérivé de benzofuranne est la N-desbutyldronédarone.
6. Utilisation selon une des Revendications 1 à 5 caractérisée en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est le chlorhydrate.
- 30 7. Utilisation du chlorhydrate d'amiodarone comme principe actif pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à réduire la mortalité d'origine cardiaque chez des patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite après infarctus du myocarde, sans troubles du rythme nécessitant un traitement antiarythmique.
- 35



8. Utilisation selon une des Revendications 1 à 7 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont destinées à réduire la mortalité cardiaque d'origine arythmique.
- 5 9. Utilisation selon une des Revendications 1 à 7 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont destinées à réduire la mortalité cardiaque d'origine arythmique comprenant les arrêts cardiaques non mortels.
- 10 10. Utilisation selon une des Revendications 1 à 7 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont destinées à réduire la mortalité subite d'origine arythmique ou mort subite.
- 15 11. Utilisation selon une des Revendications 1 à 7 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont destinées à réduire la mortalité d'origine cardiaque chez des patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite se reflétant par une fraction d'éjection ≤ 40%.
- 20 12. Utilisation selon la Revendication 11 caractérisée en ce que la fraction d'éjection est supérieure à 30% et égale ou inférieure à 40%.
13. Utilisation selon la Revendication 11 caractérisée en ce que la fraction d'éjection est inférieure à 30%.
- 25 14. Utilisation selon une des Revendications 1 à 13 caractérisée en ce que l'on prépare des compositions pharmaceutiques pour administration par voie orale, sublinguale, nasale, inhalée, parentérale, topique, transdermique ou rectale.
- 30 15. Utilisation selon la Revendication 14 caractérisée en ce que l'on prépare des compositions pharmaceutiques pour administration par voie orale.
16. Utilisation selon la Revendication 14 caractérisée en ce que l'on prépare des compositions pharmaceutiques pour administration par voie parentérale.



- 17.Utilisation selon la Revendication 14 ou 15 caractérisée en ce que l'on prépare des compositions pharmaceutiques contenant de 50 à 600mg de principe actif pour administration par voie orale.
- 5 18.Utilisation selon la Revendication 14 ou 16 caractérisée en ce que l'on prépare des compositions pharmaceutiques contenant de 10 à 250mg de principe actif pour administration par voie parentérale.
- 10 19.Utilisation selon la Revendication 15 ou 17 caractérisée en ce que l'on prépare des compositions pharmaceutiques pour l'administration, par voie orale, de doses journalières de 100 à 800mg d'amiodarone ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 15 20.Utilisation selon la Revendication 19 caractérisée en ce que l'on prépare des compositions pharmaceutiques pour l'administration, par voie orale, de doses journalières de charge de 400 à 800mg d'amiodarone ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 20 21.Utilisation selon la Revendication 19 caractérisée en ce que l'on prépare des compositions pharmaceutiques pour l'administration, par voie orale, de doses journalières d'entretien de 200 à 300mg d'amiodarone ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 25 22.Utilisation selon la Revendication 21 caractérisée en ce que la dose journalière d'entretien est de 200mg d'amiodarone ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 30 23.Utilisation selon une des Revendications 1 à 22 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont administrées en association simultanée ou séquentielle à au moins un agent cardioactif supplémentaire.
- 35 24.Utilisation selon la Revendication 23 caractérisée en ce que l'agent cardioactif supplémentaire est choisi parmi un diurétique, un inhibiteur de l'enzyme de



conversion de l'angiotensine, un inhibiteur de l'angiotensine II, un inhibiteur calcique, un agent cardiotonique, un agent  $\beta$ -bloquant, un dérivé nitré et un inhibiteur de la vitamine K.

5        25. Utilisation selon la Revendication 24 caractérisée en ce que :

- le diurétique est choisi parmi le furosémide, l'hydrochlorothiazide, la métolazone, l'amiloride et la spironolactone
- l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est choisi parmi le captopril, l'énelapril, le fosinopril, le quinapril, le ramipril, le lisinopril, le cilazapril et le péridopril
- l'inhibiteur de l'angiotensine II est choisi parmi l'irbésartan, le losartan, le candesartan, le valsartan, le zolasartan, le telminsartan et l'éprosartan
- l'inhibiteur calcique est choisi parmi la nifédipine, la nicardipine, la lacidipine, la félodipine, l'amlodipine, le diltiazem et le vérapamil
- l'agent cardiotonique est choisi parmi l'acétyldigitoxine, la digitoxine et la digoxine
- l'agent  $\beta$ -bloquant est choisi parmi le timolol, l'aténolol, le pindolol, le bisoprolol, l'acébutolol, le propranolol, le métaprolol, le nadolol, le tertatolol, l'alpréholol, le betaxolol, le céliprolol et l'oxpréholol
- le dérivé nitré est choisi parmi le nicorandil, le mononitrate d'isosorbide, le dinitrate d'isosorbide et la trinitrine
- l'antagoniste de la vitamine K est choisi parmi la warfarine, l'acénocoumarole et la phenprocoumone.

10        26. Utilisation selon une des Revendications 23 à 25 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont administrées en association simultanée ou séquentielle à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à un inhibiteur de l'angiotensine II.

15        27. Utilisation selon la Revendication 26 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont administrées en association simultanée ou séquentielle à l'irbésartan.



- 28.Utilisation selon une des Revendications 23 à 27 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques contiennent l'amiodarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 5       29.Utilisation selon une des Revendications 23 à 27 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques contiennent la dronédarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10      30.Utilisation selon la Revendication 28 ou 29 caractérisée en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est le chlorhydrate.

15

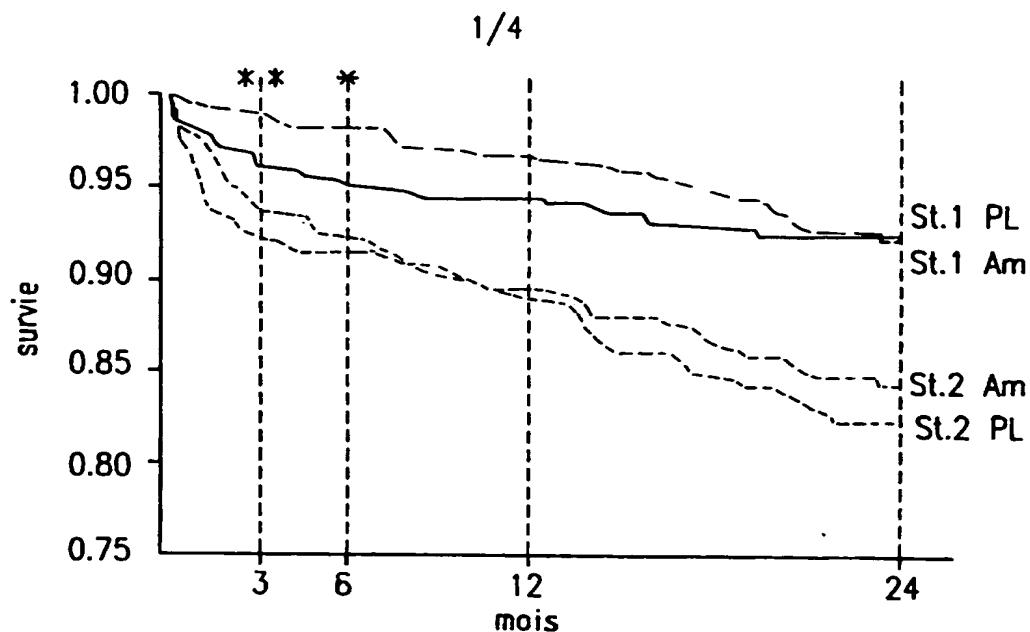
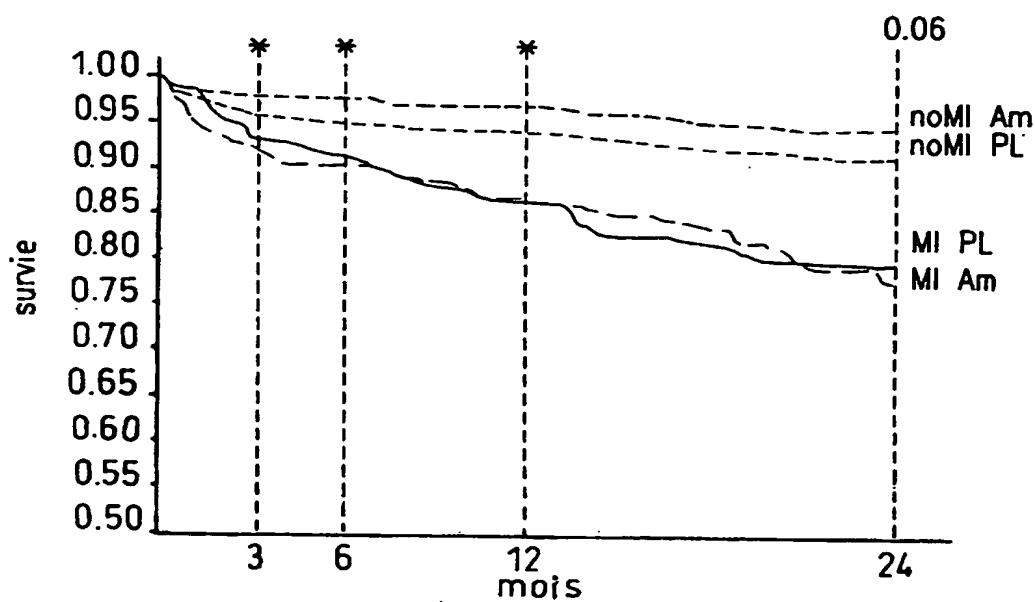
20

25

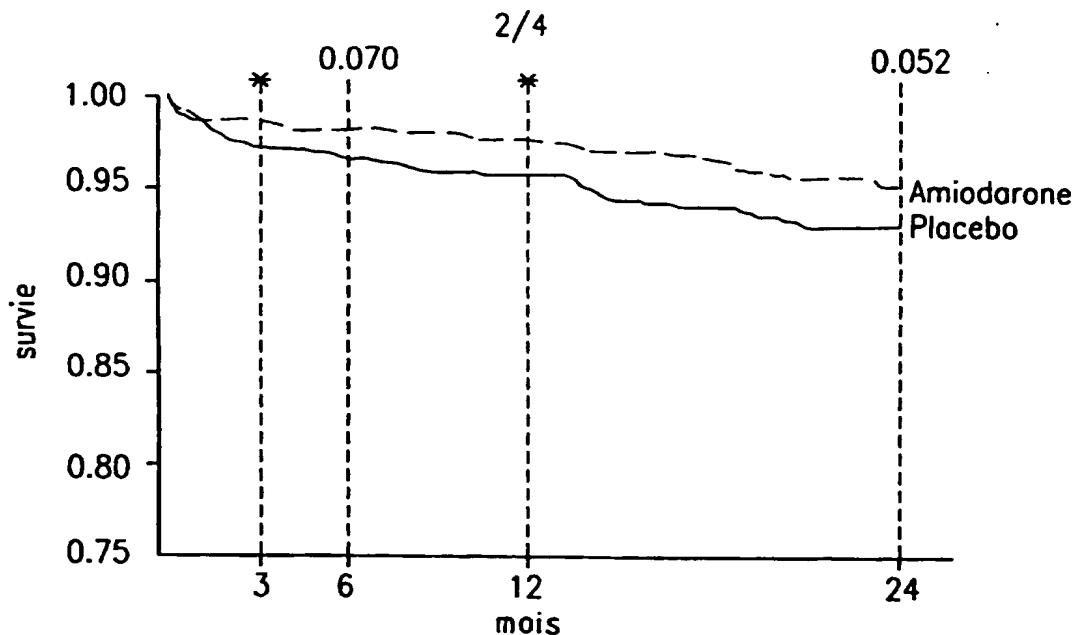
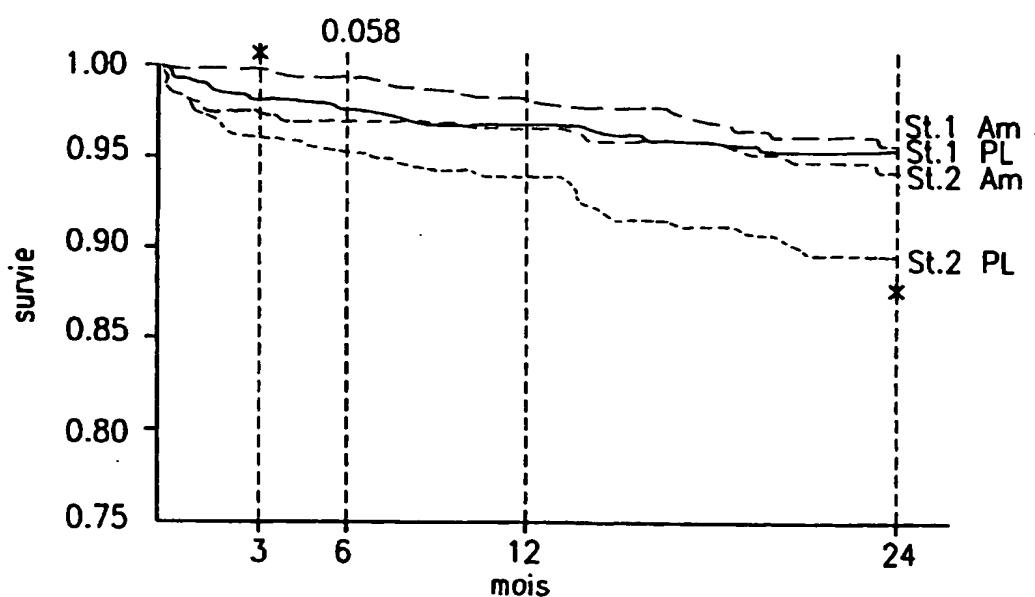
30

35

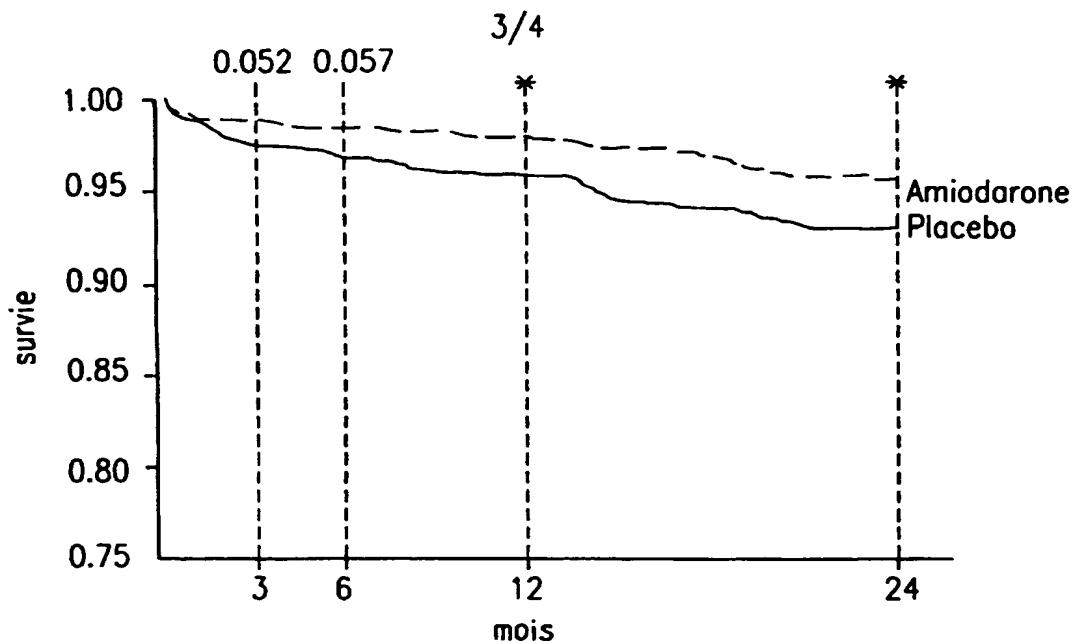
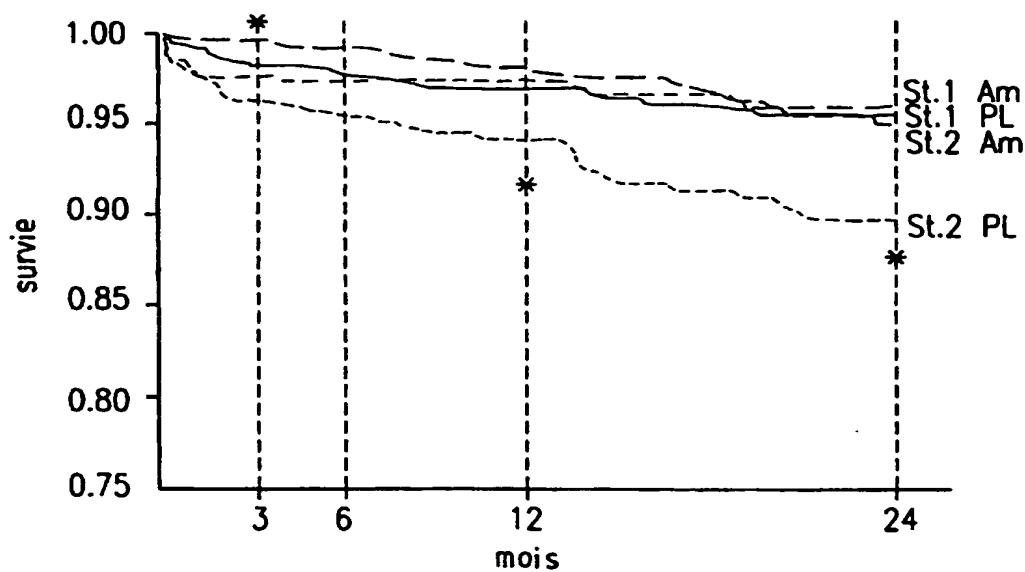


FIG.1FIG.2

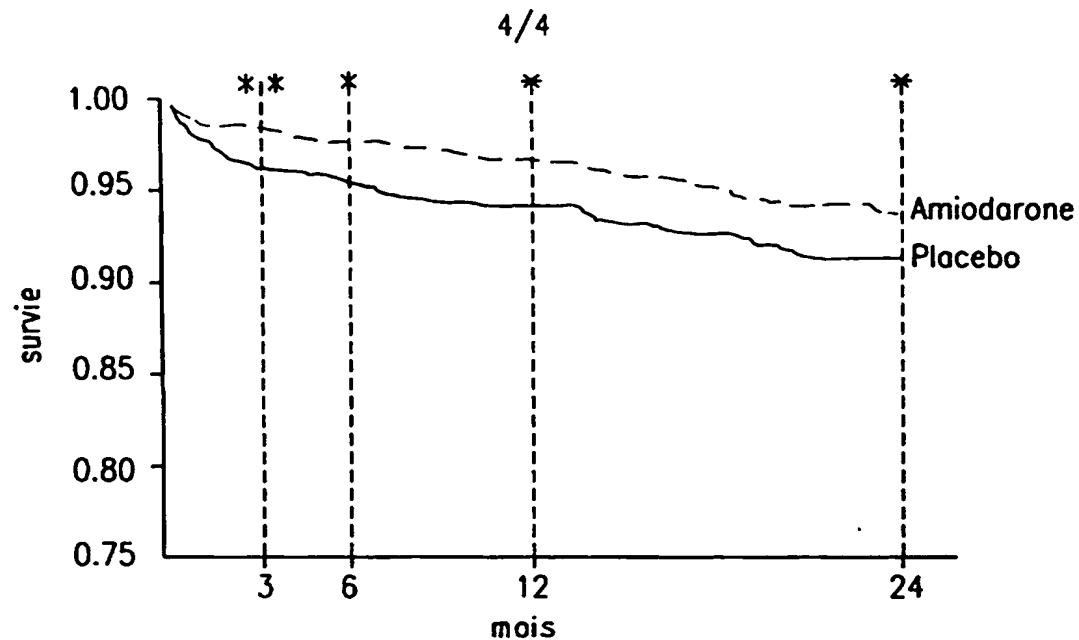
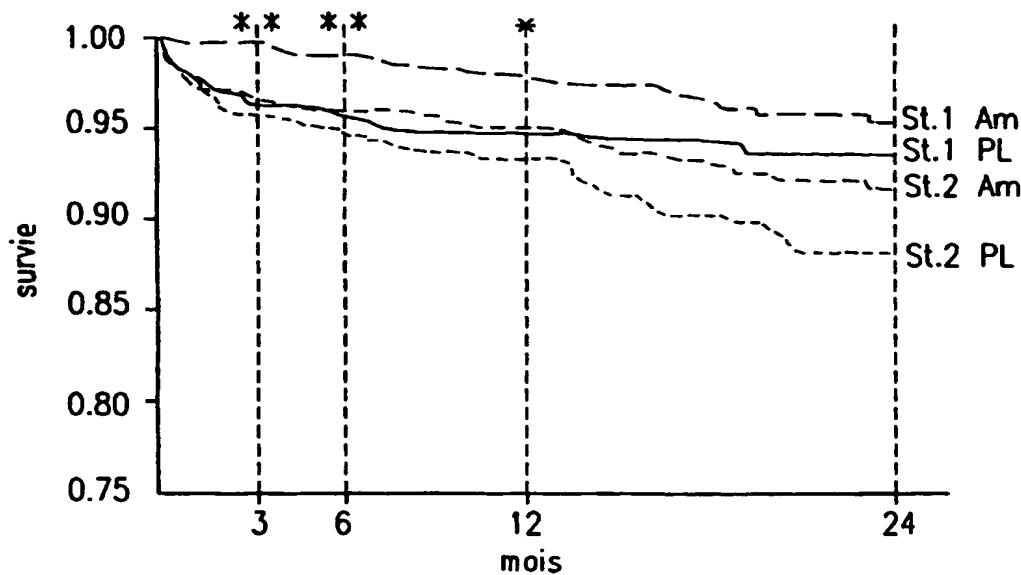


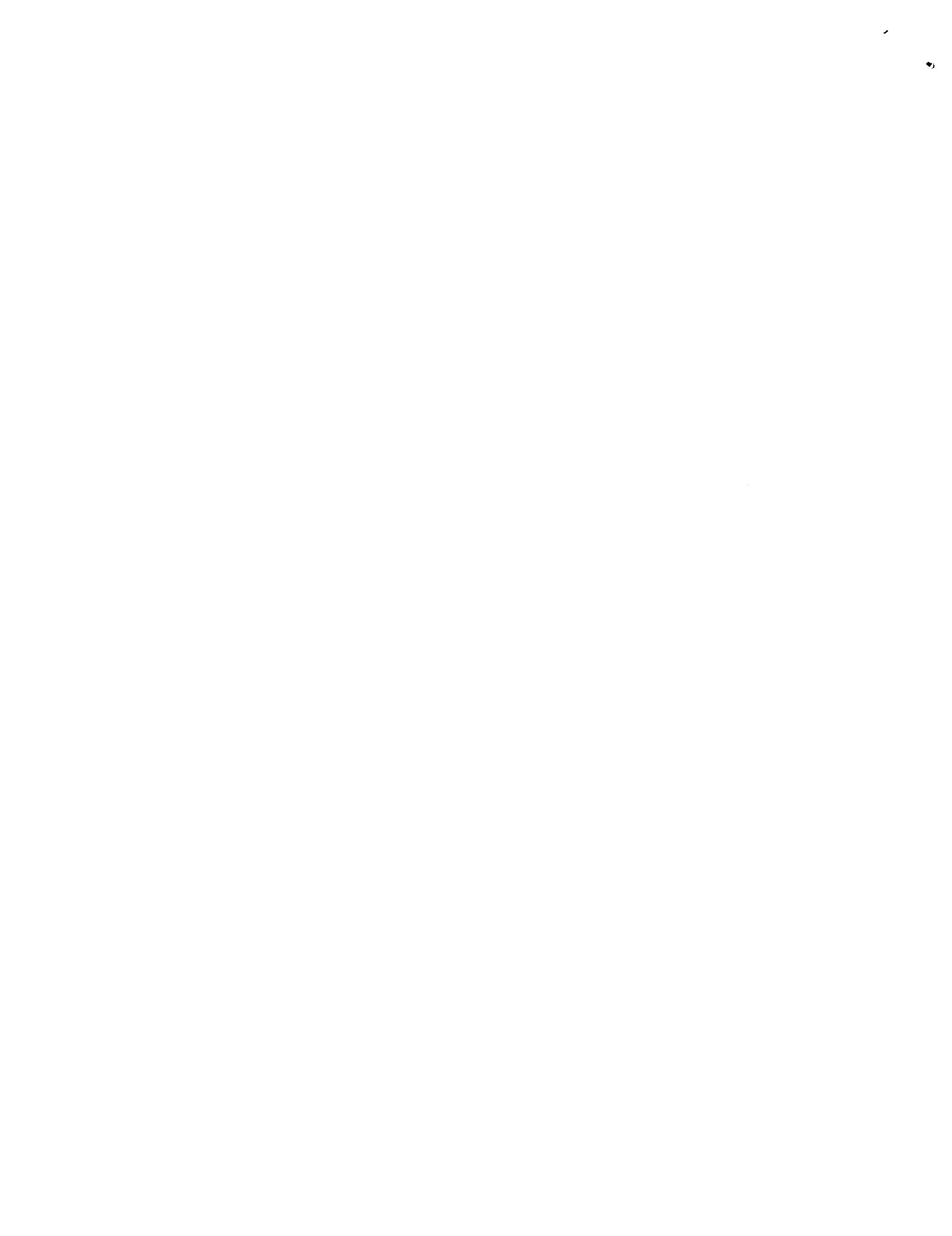
FIG.3FIG.4



FIG.5FIG.6



FIG.7FIG.8



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/FR 97/00474

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**IPC 6 A61K31/34**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
**IPC 6 A61K**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AM. J. CARD., vol. 72, no. 16, 1993, pages 95f-98f, XP000607602 Camm A.F. ET AL.: "the european myocardial infarct amiodarone trial (EMIAT)" cited in the application see the whole document	1,2,8-14
Y	---	3-7, 15-30
X	ARCH. MAL. COEUR, vol. 94, no. 11, 1991, pages 67-69, XP000607681 MUNOZ A.: "amiodarone et prévention secondaire, l'essai EMIAT" cited in the application see the whole document	1,2,8-14
Y	---	3-5, 15-30
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*A\* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

18 June 1997

30.06.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Trifilieff-Riolo, S



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 97/08474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2626176 A	28-07-89	CA 1334169 A US 5252600 A	31-01-95 12-10-93
FR 2550091 A	08-02-85	AU 568135 B AU 3083284 A BE 900138 A CA 1224419 A EP 0133176 A JP 60054316 A US 4575513 A US 4661514 A US 4791137 A	17-12-87 07-02-85 14-01-85 21-07-87 13-02-85 28-03-85 11-03-86 28-04-87 13-12-88
US 5223510 A	29-06-93	FR 2665444 A AT 145645 T AU 648569 B AU 8142891 A CA 2947773 A CS 9102427 A DE 69123304 D DE 69123304 T EP 0471609 A ES 2096639 T HU 9500633 A IL 98991 A JP 4316554 A NO 179042 B OA 9513 A PL 168044 B	07-02-92 15-12-96 28-04-94 13-02-92 07-02-92 18-03-92 09-01-97 12-06-97 19-02-92 16-03-97 28-12-95 08-12-95 06-11-92 15-04-96 15-11-92 30-12-95



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Intern	Application No
PCT/FR 97/00474	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AM. J. CARDIOL., vol. 72, no. 16, 1993, pages 70f-74f, XP000607627 GREENE H.L.: "the CASCADE study: randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle" see page 73F, left-hand column ---	1,2,8,9, 11,12
Y	ANN. INTER. MED., vol. 122, no. 9, 1995, pages 689-700, XP000607576 PODRID P.J.: "amiodarone: reevaluation of an old drug" see page 693-694 ---	3-7,10, 13-30
X	J. AM. COLL. CARDIOL., vol. 16, no. 7, 1990, pages 1711-1718, XP000607559 BURKART ET AL.: "effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction (BASIS)" cited in the application see the whole document ---	1,2
Y	FR 2 626 176 A (SOORIANARAIN BALIGADOO) 28 July 1989 cited in the application see the whole document	3-30
X	FR 2 550 091 A (SANOFI) 8 February 1985 cited in the application see page 2, line 5 ---	1,2, 8-10, 14-25,28
Y	US 5 223 510 A (GUBIN ET AL.) 29 June 1993 cited in the application columns 21 and 22, two first compounds -----	3-7, 11-13, 26,27, 29,30
Y		1,4
Y		1,3,5



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No  
PCT/FR 97/00474

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
**CIB 6 A61K31/34**

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
**CIB 6 A61K**

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche utilisés)

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	AM. J. CARD., vol. 72, no. 16, 1993, pages 95f-98f, XP000607602 CAMM A.F. ET AL.: "the european myocardial infarct amiodarone trial (EMIAT)" cité dans la demande voir le document en entier	1,2,8-14
Y	---	3-7, 15-30
X	ARCH. MAL. COEUR, vol. 94, no. II, 1991, pages 67-69, XP000607681 MUNOZ A.: "amiodarone et prévention secondaire, l'essai EMIAT" cité dans la demande voir le document en entier	1,2,8-14
Y	---	3-5, 15-30
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- 'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- 'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- '&' document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 Juin 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30.06.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Trifilieff-Riolo, S



**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande	Internationale No
PCT/FR 97/00474	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vétues
X	AM. J. CARDIOL., vol. 72, no. 16, 1993, pages 70f-74f, XP000607627 GREENE H.L.: "the CASCADE study: randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle" voir page 73F, colonne de gauche	1,2,8,9, 11,12
Y	---	3-7,10, 13-30
X	ANN. INTER. MED., vol. 122, no. 9, 1995, pages 689-700, XP000607576 PODRID P.J.: "amiodarone: reevaluation of an old drug" voir page 693-694	1,2
Y	---	3-30
X	J. AM. COLL. CARDIOL., vol. 16, no. 7, 1990, pages 1711-1718, XP000607559 BURKART ET AL.: "effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction (BASIS)" cité dans la demande voir le document en entier	1,2
Y	---	3-30
X	FR 2 626 176 A (SOORIANARAIN BALIGADOO) 28 Juillet 1989 cité dans la demande voir le document en entier	1,2, 8-10, 14-25,28
Y	---	3-7, 11-13, 26,27, 29,30
Y	FR 2 550 091 A (SANOFI) 8 Février 1985 cité dans la demande voir page 2, ligne 5	1,4
Y	---	
Y	US 5 223 510 A (GUBIN ET AL.) 29 Juin 1993 cité dans la demande colonnes 21 et 22, deux premiers composés -----	1,3,5



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc. Internat'l No  
PCT/FR 97/00474

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2626176 A	28-07-89	CA 1334169 A US 5252600 A	31-01-95 12-10-93
FR 2550091 A	08-02-85	AU 568135 B AU 3083284 A BE 900138 A CA 1224419 A EP 0133176 A JP 60054316 A US 4575513 A US 4661514 A US 4791137 A	17-12-87 07-02-85 14-01-85 21-07-87 13-02-85 28-03-85 11-03-86 28-04-87 13-12-88
US 5223510 A	29-06-93	FR 2665444 A AT 145645 T AU 648569 B AU 8142891 A CA 2047773 A CS 9102427 A DE 69123304 D DE 69123304 T EP 0471609 A ES 2096639 T HU 9500633 A IL 98991 A JP 4316554 A NO 179042 B OA 9513 A PL 168044 B	07-02-92 15-12-96 28-04-94 13-02-92 07-02-92 18-03-92 09-01-97 12-06-97 19-02-92 16-03-97 28-12-95 08-12-95 06-11-92 15-04-96 15-11-92 30-12-95





## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 :  A61K 9/26, 9/20, 31/44		A1	(11) International Publication Number: <b>WO 96/01624</b>  (43) International Publication Date: 25 January 1996 (25.01.96)
<p>(21) International Application Number: PCT/SE95/00678</p> <p>(22) International Filing Date: 7 June 1995 (07.06.95)</p> <p>(30) Priority Data: 9402431-2                    8 July 1994 (08.07.94)                    SE</p> <p>(71) Applicant (<i>for all designated States except US</i>): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).</p> <p>(72) Inventors; and</p> <p>(75) Inventors/Applicants (<i>for US only</i>): BERGSTRAND, Pontus, John, Arvid [SE/SE]; Walleriusgatan 4, S-412 58 Göteborg (SE). LÖVGREN, Kurt, Ingmar [SE/SE]; Violinvägen 2D, S-435 44 Mölndal (SE).</p> <p>(74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Patent Dept., S-151 85 Södertälje (SE).</p>		<p>(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TI, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ, UG).</p> <p>Published <i>With international search report.</i></p>	
<p>(54) Title: MULTIPLE UNIT PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING PROTON PUMP INHIBITOR</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A new pharmaceutical multiple unit tableted dosage form containing as active substance an acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor or an alkaline salt thereof or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof, a method for the manufacture of such a formulation, and the use of such a formulation in medicine.</p>			



***FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY***

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	GB	United Kingdom	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Niger
BE	Belgium	GR	Greece	NL	Netherlands
BF	Burkina Faso	HU	Hungary	NO	Norway
BG	Bulgaria	IE	Ireland	NZ	New Zealand
RJ	Benin	IT	Italy	PL	Poland
BR	Brazil	JP	Japan	PT	Portugal
BY	Belarus	KR	Kenya	RO	Romania
CA	Canada	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KZ	Kazakhstan	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxembourg	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LV	Latvia	TG	Togo
CZ	Czech Republic	MC	Monaco	TJ	Tajikistan
DE	Germany	MD	Republic of Moldova	TT	Trinidad and Tobago
DK	Denmark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Spain	ML	Mali	US	United States of America
FI	Finland	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				



Multiple unit pharmaceutical preparation containing proton pump inhibitor.

Field of the invention.

5

The present invention is related to new pharmaceutical preparations in the form of a multiple unit tableted dosage form comprising an active substance in the form of an acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor. The novel tableted dosage form is intended for oral use. Furthermore, the present invention refers to a method for  
10 the manufacture of such preparations and, to the use of such preparations in medicine.

Background of the invention

15

Acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors also named as gastric proton pump inhibitors are for instance compounds known under the generic names omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, pariprazole and leminoprazole.

20 Compounds of interest for the novel tableted dosage form according to the present invention are compounds of the general formula I or an alkaline salt thereof or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof.

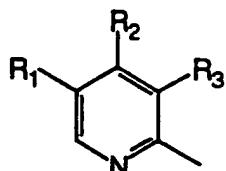


25

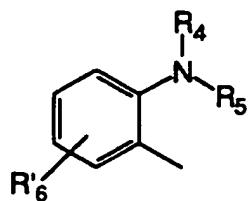
wherein



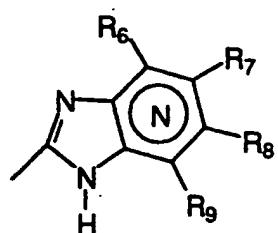
Het<sub>1</sub> is



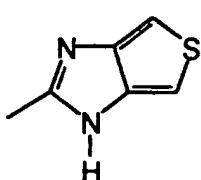
or



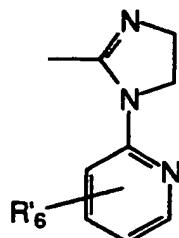
Het<sub>2</sub> is



or

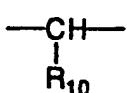


or

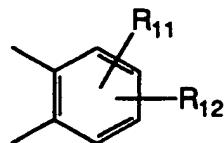


5

X =



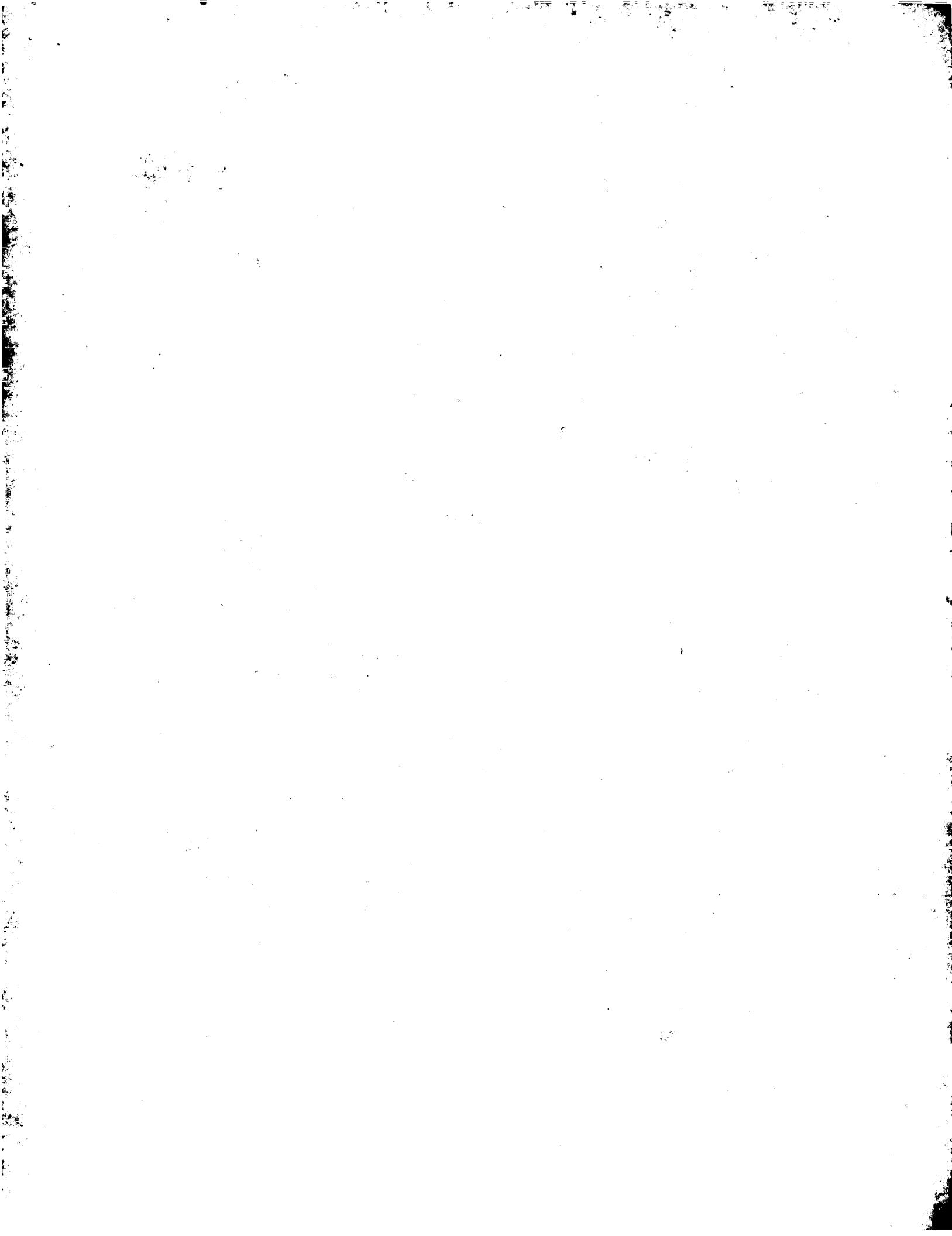
or



wherein

- 10 N in the benzimidazole moiety means that one of the carbon atoms substituted by R<sub>6</sub>-R<sub>9</sub>, optionally may be exchanged for a nitrogen atom without any substituents;

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are the same or different and selected from hydrogen, alkyl, alkoxy optionally substituted by fluorine, alkylthio, alkoxyalkoxy, dialkylamino, piperidino, morpholino, halogen, phenyl and phenylalkoxy;
- 15 R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are the same or different and selected from hydrogen, alkyl and aralkyl;



$R_6'$  is hydrogen, halogen, trifluoromethyl, alkyl and alkoxy;

$R_6-R_9$  are the same or different and selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, halogen, halo-alkoxy, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, oxazolyl, trifluoroalkyl, or adjacent groups  $R_6-R_9$  form ring structures which may be further substituted;

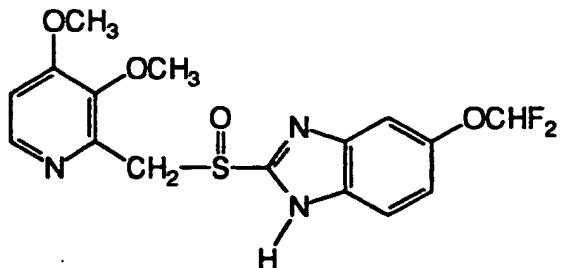
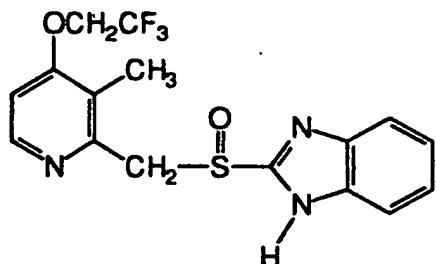
5

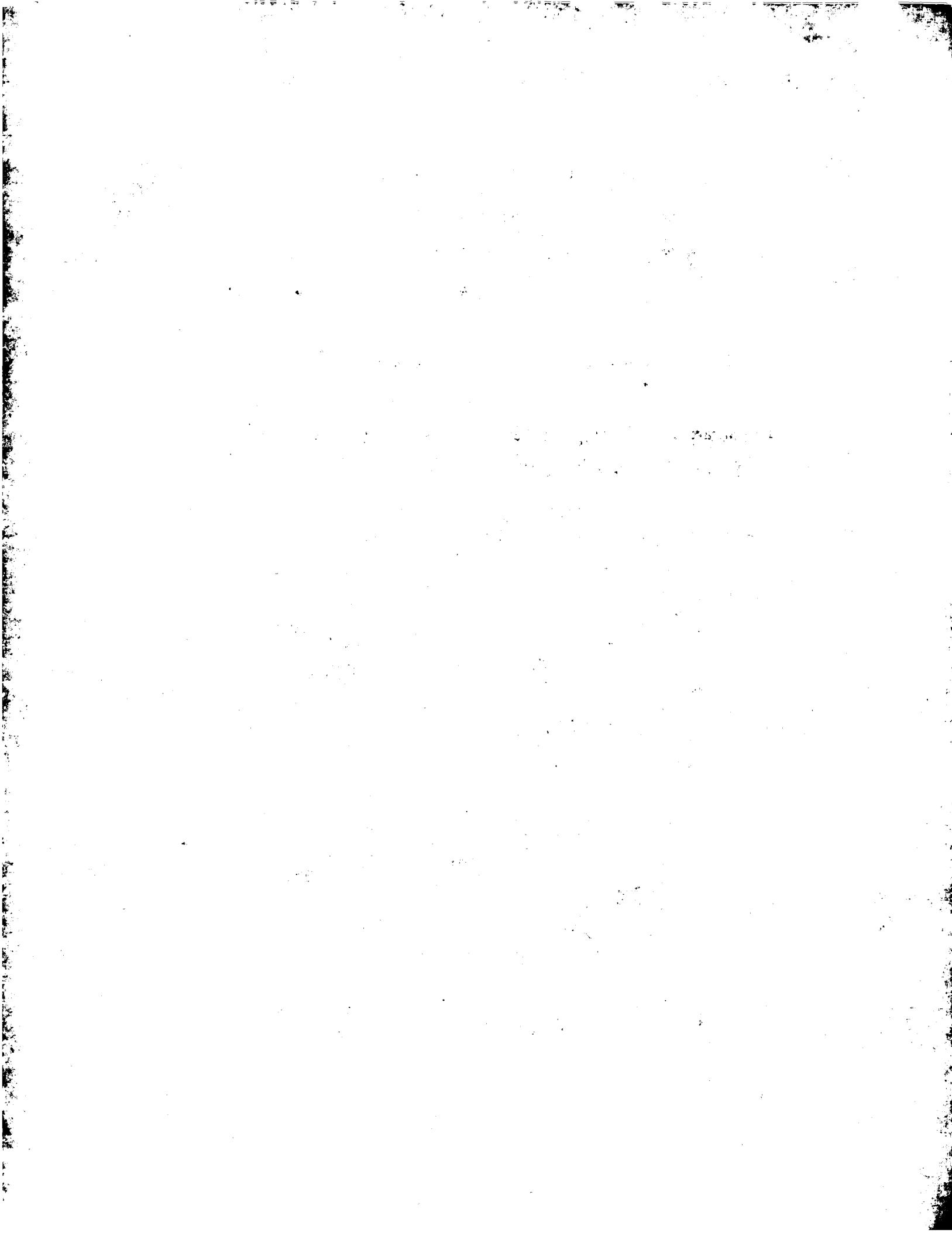
$R_{10}$  is hydrogen or forms an alkylene chain together with  $R_3$  and

$R_{11}$  and  $R_{12}$  are the same or different and selected from hydrogen, halogen or alkyl except the compounds 5-methoxy-2[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-

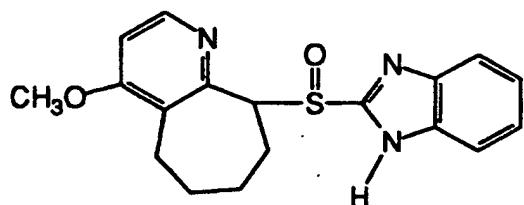
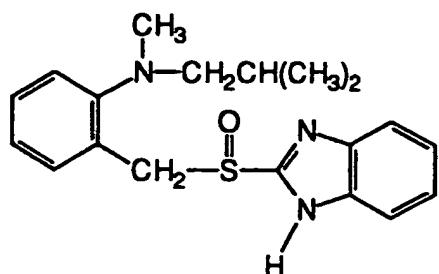
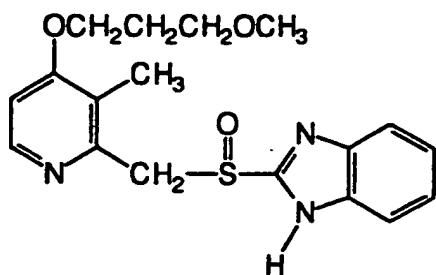
10 pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, 5-fluoro-2[[(4-cyclopropylmethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole and 5-carbomethoxy-6-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl-1H-benzimidazole.

15 Examples of specifically interesting compounds according to formula I are

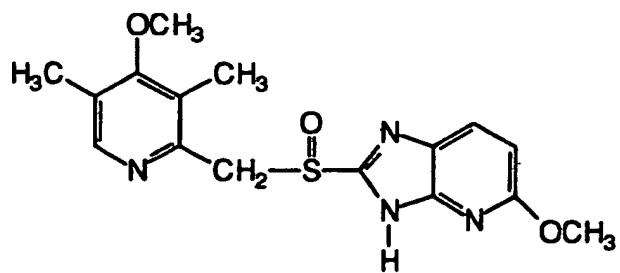
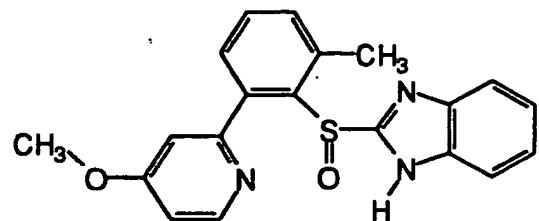


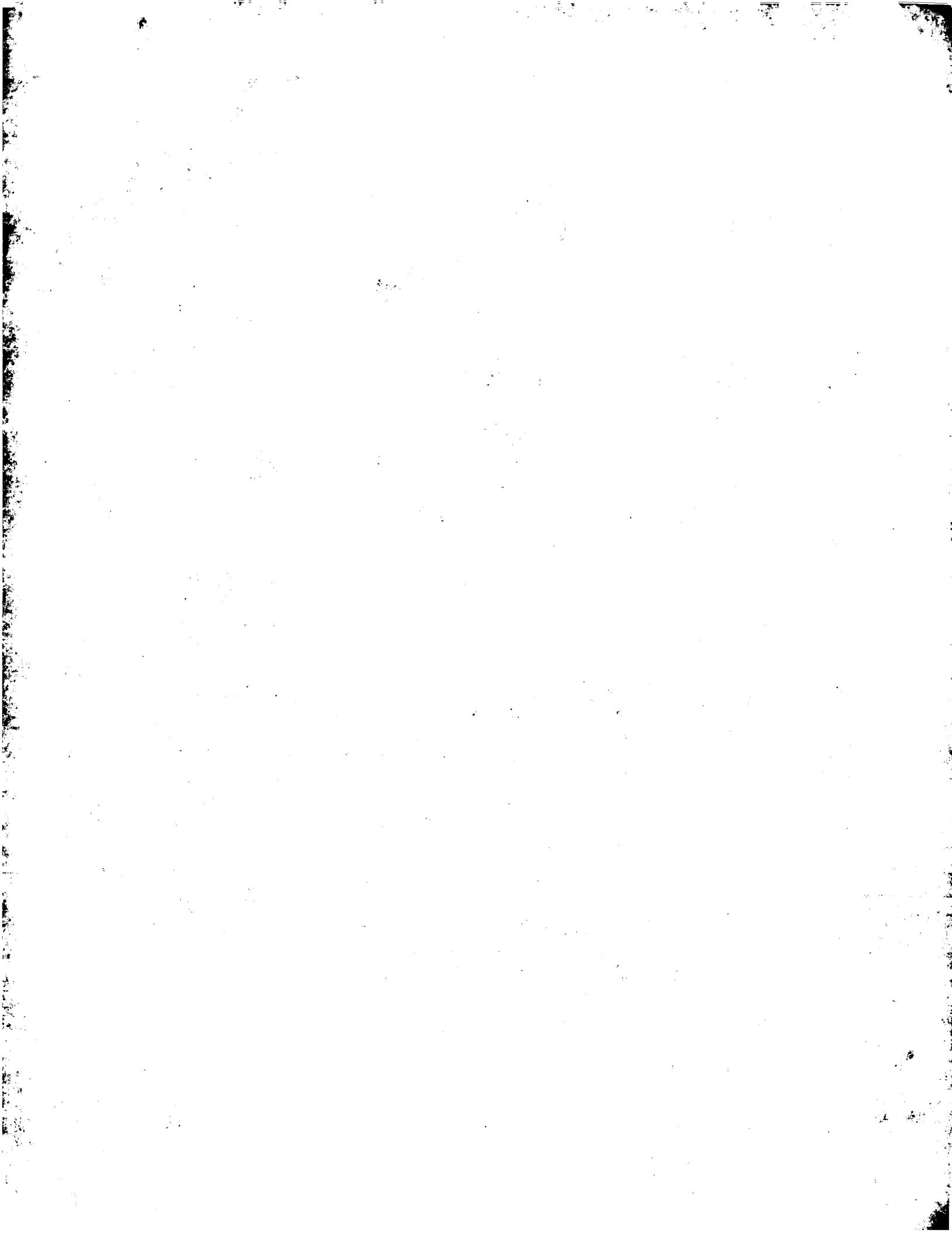


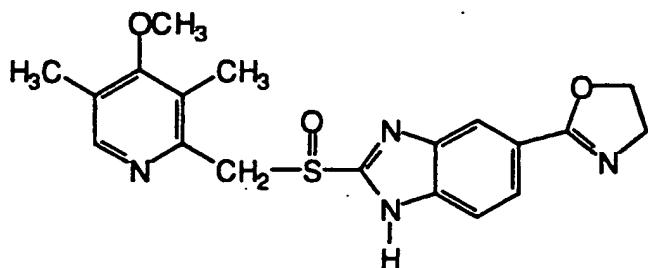
4



5







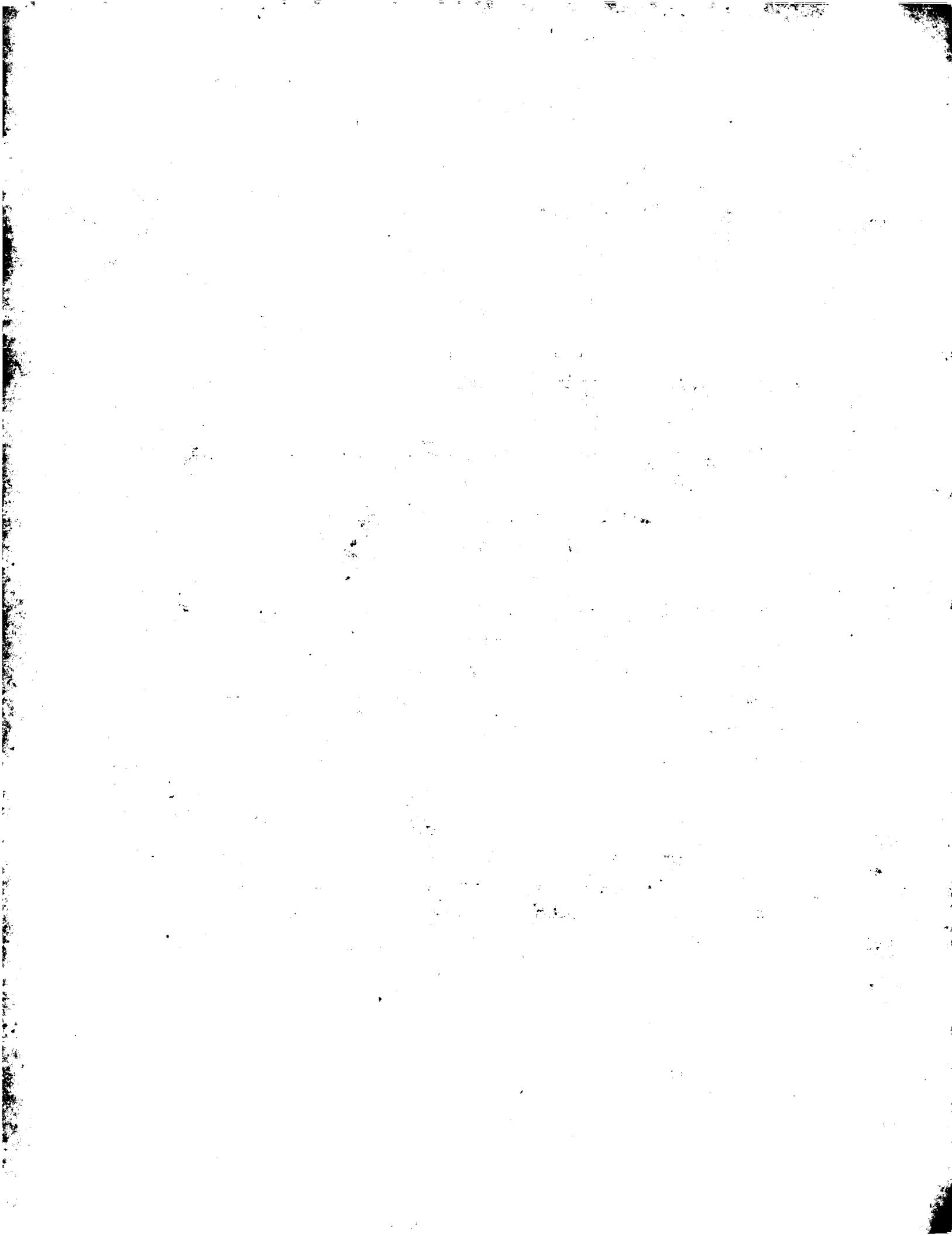
The active compound used in the tableted dosage form according to the invention may be used in neutral form or in the form of an alkaline salt, such as for instance the Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> or K<sup>+</sup> salts, preferably the Mg<sup>2+</sup> salts. The compounds may

- 5 also be used in the form of one of its single enantiomers or alkaline salts thereof.

Some of the above compounds are for instance disclosed in EP-A1-0005129, EP-A1-174726, EP-A1-166287 and GB 2163747.

- 10 These active substances are useful for inhibiting gastric acid secretion in mammals and man. In a more general sense, they may be used for prevention and treatment of gastric acid related diseases in mammals and man, including e.g. reflux esophagitis, gastritis, duodenitis, gastric ulcer and duodenal ulcer. Furthermore, they may be used for treatment of other gastrointestinal disorders where gastric
- 15 acid inhibitory effect is desirable e.g. in patients on NSAID therapy, in patients with Non Ulcer Dyspepsia, in patients with symptomatic gastro-esophageal reflux disease, and in patients with gastrinomas. They may also be used in patients in intensive care situations, in patients with acute upper gastrointestinal bleeding, pre-and postoperatively to prevent acid aspiration of gastric acid and to prevent
- 20 and treat stress ulceration. Further, they may be useful in the treatment of psoriasis as well as in the treatment of Helicobacter infections and diseases related to these.

- 25 The active compounds are, however, susceptible to degradation/ transformation in acidic and neutral media. The degradation is catalyzed by acidic compounds and is stabilized in mixtures with alkaline compounds. The stability of the active



substances is also affected by moisture, heat, organic solvents and to some degree by light.

- In respect to the stability properties of the active substances, it is obvious that an
- 5 oral solid dosage form must be protected from contact with the acidic gastric juice and the active substance must be transferred in intact form to that part of the gastrointestinal tract where pH is near neutral and where rapid absorption can occur.
- 10 A pharmaceutical oral dosage form of such acid H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors is best protected from contact with acidic gastric juice by an enteric coating layer. In US-A 4,853,230 such an enteric coated preparation is described. Said preparation contains an alkaline core comprising an acidic susceptible substance, a separating layer and an enteric coating layer. In order to further enhance the stability during
- 15 storage the prepared formulation may optionally be packed with a desiccant.

- There is a demand for development of new enteric coating layered multiple unit preparations with good chemical and mechanical stability making it possible to produce well functioning and patient-friendly packages, such as for instance
- 20 blister packages. Furthermore, there is a demand for formulations having improved patient acceptance, such as divisible and/or dispersible tablets.

- A good mechanical stability can be obtained with an enteric coating layered tablet WO95/01783 describes such a tablet comprising the acid labile compound
- 25 omeprazole. However, only an enteric coating layered multiple unit tablet can be made divisible and dispersible. A further advantage of a multiple unit dosage form is that it disperses into a multitude of small units in the stomach upon administration.
- 30 Prior art discloses many different types of multiple unit dosage forms. Usually this type of formulation is requested for controlled release formulations, such as



sustained release formulations. Typically, the multiple unit formulation may be a tablet which disintegrates in the stomach to make available a multitude of coated units, or pellets filled in a capsule. (See for example EP 0 080 341 and US-A 4,853,230).

5

An example to obtain a controlled release dosage form releasing the active substance by diffusion through a membrane is described in US-A 4,927,640, i.e. a multiple-unit system containing small inert cores coated with active substance and a release controlling polymeric membrane. The mechanical properties of such

10 multiple units formulated into tablets are reported in Pharmaceutical Research 10, (1993), p. S-274. Other examples of controlled release dosage forms are for example described in Aulton M.E. (Churchill Livingstone Ed.), Pharmaceutics: The science of dosage form design (1988), p. 316-321.

15 Even if there are examples in the prior art mentioning that pellets may be formulated into tablets there are no examples describing any compositions of such a tablet formulation or a technique to manufacture such a formulation of acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors. In practice, problems arise when enteric coating layered pellets containing acid labile substances are compressed into tablets. If the 20 enteric coating layer does not withstand the compression of the pellets into a tablet the susceptible active substance will be destroyed by penetrating acidic gastric juice, i.e. the acid resistance of the enteric coating layer of the pellets will not be sufficient in the tablet after compression. The above described problems are well illustrated in Reference Examples below.

25

Further, controlled release tablets from enteric coated particles are described in Drugs Made In Germany, 37 No. 2 (1994), p. 53. The teaching in this reference is that a combination of methacrylic acid copolymer (L30D-55) and a copolymer of ethyl acrylate and methyl methacrylate (NE30D) is suitable as coating polymers 30 for enteric coated particles compressed into tablets. Reference Example III shows that this recommendation is not applicable when formulating multiple unit



tableted dosage forms of an acidic susceptible substance such as omeprazole. The acid resistance of the pellets compressed into tablets is too low. The cited reference Drugs Made In Germany also states that the use of the copolymer L30D-55 without the addition of the copolymer NE30D as material for enteric coating layer 5 will result in coated pellets which cannot withstand compression forces used during the tabletting process. With reference to this statement it is surprisingly found that pellets covered with L30D-55 according to this invention, see Examples, are possible to compress into tablets with fulfilled requirements including acceptable acid resistance of the tablet.

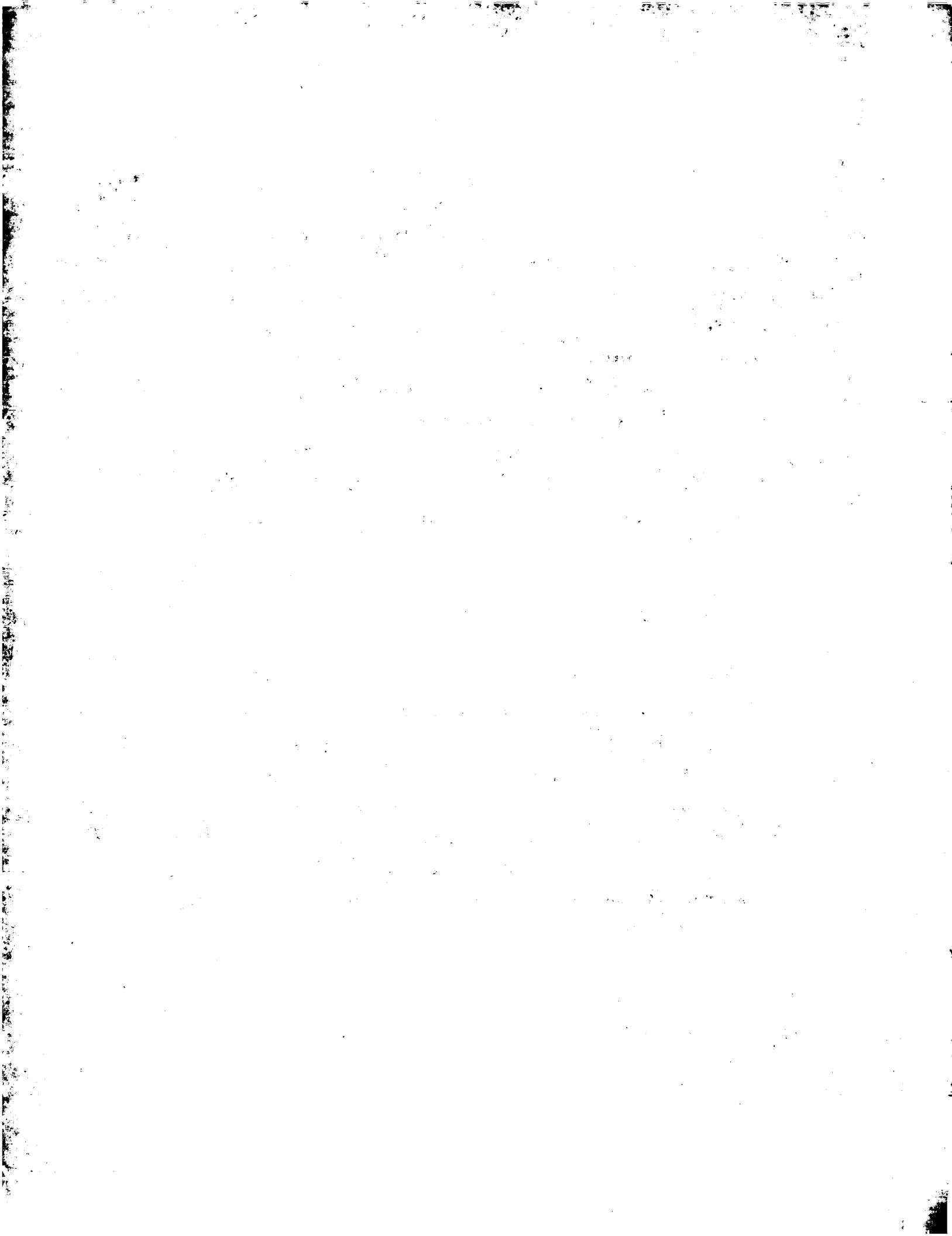
10

The Applicant is not aware of any working example in the prior art of a multiple unit tableted dosage form comprising an acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor.

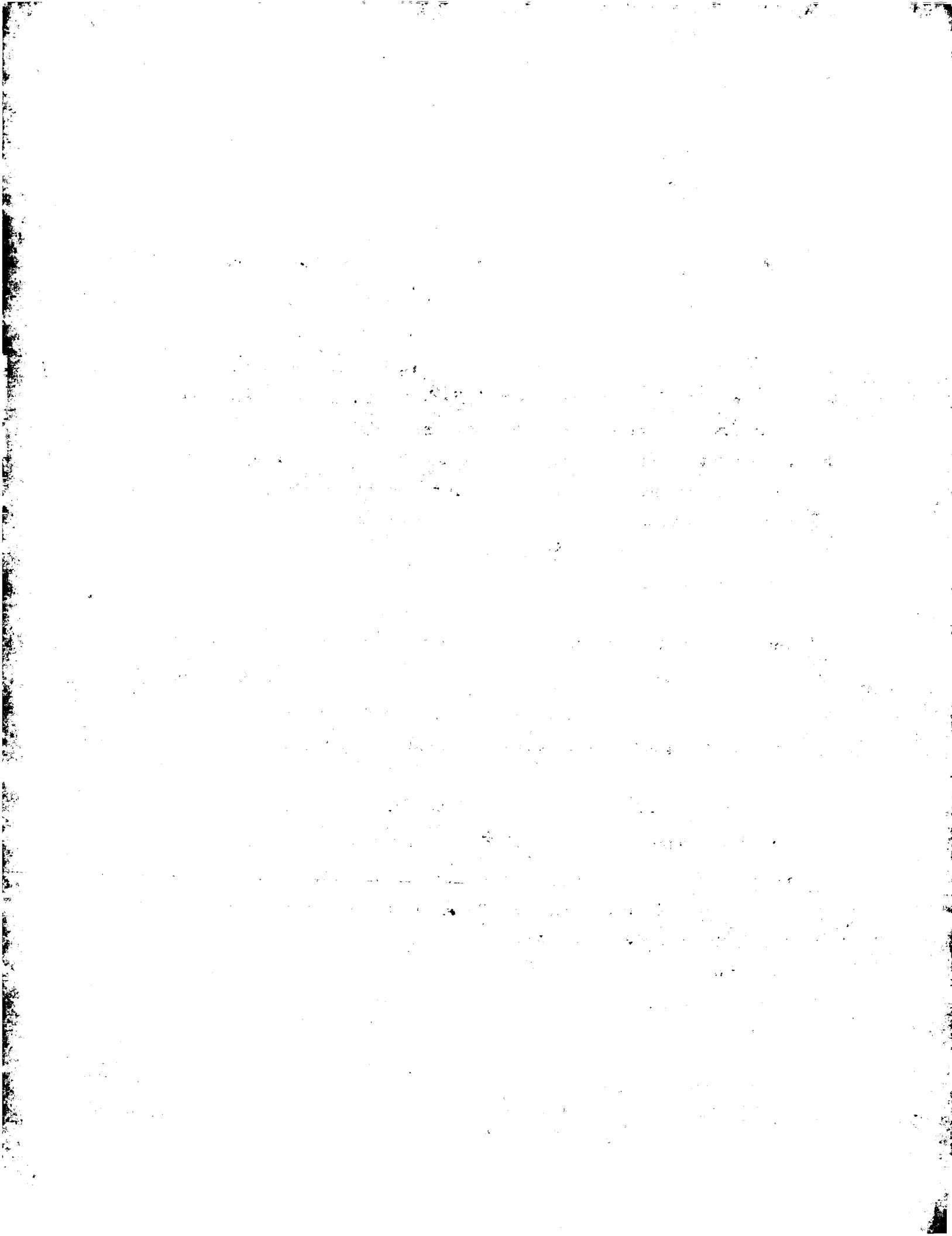
15 Description of the invention

The Applicant has now surprisingly found that tablets according to the present invention comprising enteric coating layered units containing an acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof can be 20 manufactured by compressing said units into tablets without significantly affecting the properties of the enteric coating layer. As explained above, if the enteric coating layer is damaged during compression of the enteric coating layered units, the acid resistance of said enteric coating layer in the manufactured tablets will not be sufficient and the manufactured tablets will not fulfill standard 25 requirements on enteric coated articles, such as e.g. those defined in the United States Pharmacopeia (USP), hereby incorporated in a whole by reference. Acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors of interest for the novel dosage form according to the invention are specified in claim 2 and especially preferred compounds are stated in claim 3.

30



- One object of the present invention is to provide a pharmaceutical multiple unit  
5 tableted dosage form comprising an acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor or one of  
its single enantiomers or an alkaline salt thereof, in which the active substance is  
in the form of individually enteric coating layered units compressed into a tablet.  
The enteric coating layer(s) covering the individual units of active substance has  
properties such that the compression of the units into a tablet does not  
10 significantly affect the acid resistance of the individually enteric coating layered  
units. The active substance is prevented from degradation and dissolution in  
acidic media and has a good stability during long-term storage. The enteric  
coating layer covering the individual units disintegrates/dissolves rapidly in near  
neutral or alkaline media.
- 15 Another object of the present invention is to provide a pharmaceutical multiple  
unit tableted dosage form comprising an acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor or one  
of its single enantiomers or an alkaline salt thereof which is suitable for press-  
through blister packages and which also has an improved patient acceptance.
- 20 A further object of the present invention is to provide a multiple unit tableted  
dosage form comprising an acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor or one of its single  
enantiomers or an alkaline salt thereof, which is divisible and easy to handle. The  
multiple unit tableted dosage form may be dispersed in an aqueous liquid and can  
25 be given to patients with swallowing disorders and in pediatrics. Such a  
suspension of dispersed enteric coating layered units of appropriate size can be  
used for oral administration and also for feeding through a naso-gastric tube.



Detailed description of the invention.

The novel multiple unit tableted dosage form comprising an active substance in the form of an acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase inhibitor or one of its single enantiomers

- 5 or an alkaline salt thereof is characterized in the following way. Individually enteric coating layered units containing active substance and optionally alkaline substances, are mixed with tablet excipients and compressed into multiple unit tableted dosage forms. With the expression "individual units" is meant small beads, particles, granules or pellets, in the following referred to as pellets.

10

The compaction process (compression) for formulating the multiple unit tableted dosage form must not significantly affect the acid resistance of the enteric coating layered pellets. In other words the mechanical properties, such as the flexibility and hardness as well as the thickness, of the enteric coating layer(s)

- 15 must secure that the requirements on enteric coated articles in the United States Pharmacopeia are accomplished and that the acid resistance does not decrease more than 10% during the compression of pellets into tablets.

- 20 The flexibility/hardness of enteric coating layers can be characterized for instance as Vickers hardness measured with a Shimadzu micro hardness indentation tester type HMV 2 000.

- 25 The acid resistance is defined as the amount of active substance in tablets or pellets after being exposed to simulated gastric fluid, USP, or to 0.1 M HCl(aq) relative to that of unexposed tablets or pellets, respectively. The test is accomplished in the following way. Tablets or pellets are exposed to simulated gastric fluid at a temperature of 37°C. The tablets disintegrate and release the enteric coating layered pellets to the medium. After two hours the pellets are removed and analyzed for content of active substance using High Performance  
30 Liquid Chromatography (HPLC). Present values of acid resistance are averages of at least three individual determinations.



Core material

The core material for the individually enteric coating layered pellets can be constituted according to different principles. Seeds layered with active substance,

- 5 optionally mixed with alkaline compounds, can be used as the core material for the further processing.

The seeds, which are to be layered with the active substance, can be water insoluble seeds comprising different oxides, celluloses, organic polymers and

- 10 other materials, alone or in mixtures or water soluble seeds comprising different inorganic salts, sugars, non-pareils and other materials, alone or in mixtures.

Further, the seeds may comprise active substance in the form of crystals, agglomerates, compacts etc. The size of the seeds is not essential for the present invention and may vary between approximately 0.1 and 2 mm. The seeds layered  
15 with active substance are produced either by powder- or solution/suspension layering using for instance granulating or spray coating/layering equipment.

Before the seeds are layered, the active substance may be mixed with further components. Such components can be binders, surfactants, fillers, disintegrating

- 20 agents, alkaline additives or other pharmaceutically acceptable ingredients, alone or in mixtures. The binders are for example celluloses such as hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose and carboxymethyl-cellulose sodium, polyvinyl pyrrolidone, sugars, starches and other pharmaceutically acceptable substances with cohesive properties. Suitable surfactants are found in the groups  
25 of pharmaceutically acceptable non-ionic or ionic surfactants such as for instance sodium lauryl sulfate.

Alternatively, the H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof, optionally mixed with alkaline compounds and further

- 30 mixed with suitable constituents can be formulated into core material. Said core materials may be produced by extrusion/spheronization, balling or compression



utilizing different process equipments. The size of the formulated core materials is approximately between 0.1 and 4 mm and preferably between 0.1 and 2 mm. The manufactured core materials can further be layered with additional ingredients comprising active substance and/or be used for further processing.

5

The active substance is mixed with pharmaceutical constituents to obtain preferred handling and processing properties and a suitable concentration of active substance in the final mixture. Pharmaceutical constituents such as fillers, binders, lubricants, disintegrating agents, surfactants and other pharmaceutically acceptable additives, can be used.

10

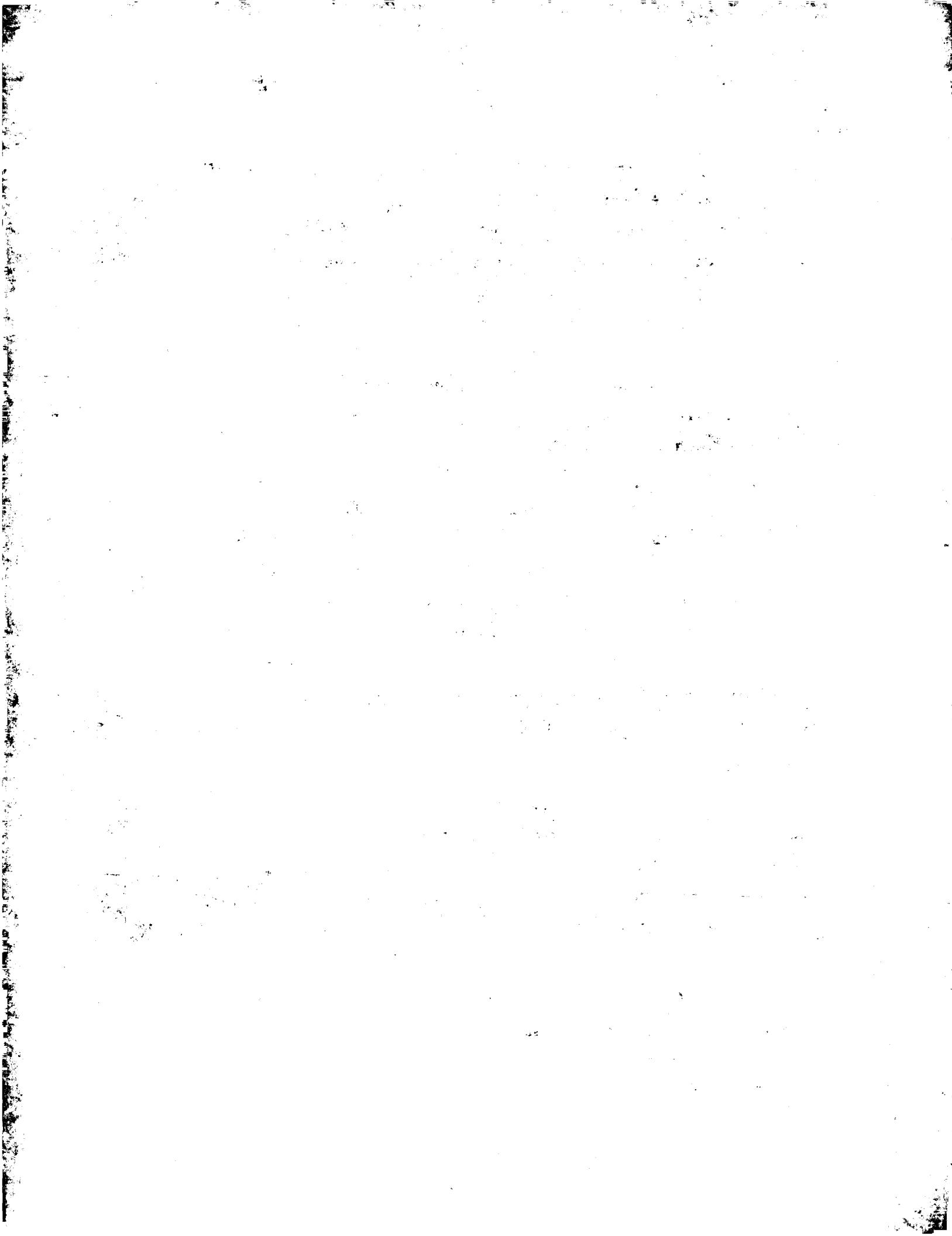
The active substance may also be mixed with an alkaline pharmaceutically acceptable substance (or substances). Such substances can be chosen among, but are not restricted to, substances such as the sodium, potassium, calcium, magnesium and aluminium salts of phosphoric acid, carbonic acid, citric acid or other suitable weak inorganic or organic acids; aluminium hydroxide/sodium bicarbonate coprecipitate; substances normally used in antacid preparations such as aluminium, calcium and magnesium hydroxides; magnesium oxide or composite substances, such as  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ ,

15  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  or similar compounds; organic pH-buffering substances such as trihydroxymethylaminomethane, basic amino acids and their salts or other similar, pharmaceutically acceptable pH-buffering substances.

20

25 Alternatively, the aforementioned core material can be prepared by using spray drying or spray congealing technique.

30 The active substance is in the form of an acid labile  $\text{H}^+\text{K}^+$ -ATPase inhibitor according to formula I or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof. These compounds have an asymmetric centre in the sulfur atom, i.e. exists as two optical isomers (enantiomers). Both the pure enantiomers, racemic mixtures (50%



of each enantiomer) and unequal mixtures of the two enantiomers are suitable for the pharmaceutical formulation according to the present invention.

5    Enteric coating layer(s)

Before applying enteric coating layer(s) onto the core material in the form of individual pellets, said pellets may optionally be covered with one or more separating layers comprising pharmaceutical excipients optionally including

- 10    alkaline compounds such as for instance pH-buffering compounds. This/these separating layer(s) separate(s) the core material from the outer layer(s) being enteric coating layer(s).

The separating layer(s) can be applied to the core material by coating or layering

- 15    procedures in suitable equipments such as coating pan, coating granulator or in a fluidized bed apparatus using water and/or organic solvents for the coating process. As an alternative the separating layer(s) can be applied to the core material by using powder coating technique. The materials for separating layers are pharmaceutically acceptable compounds such as, for instance, sugar,
- 20    polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, hydroxypropyl cellulose, methyl-cellulose, ethylcellulose, hydroxypropyl methyl-cellulose, carboxymethylcellulose sodium and others, used alone or in mixtures. Additives such as plasticizers, colorants, pigments, fillers, anti-tacking and anti-static agents, such as for instance magnesium stearate, titanium dioxide, talc and
- 25    other additives may also be included into the separating layer(s).

When the optional separating layer(s) is applied to the core material it may constitute a variable thickness. The maximum thickness of the optional separating layer(s) is normally only limited by processing conditions. The separating layer(s)

- 30    may serve as a diffusion barrier and may act as a pH-buffering zone. The pH-buffering properties of the separating layer(s) can be further strengthened by



introducing into the layer(s) substances chosen from a group of compounds usually used in antacid formulations such as, for instance, magnesium oxide, hydroxide or carbonate, aluminium or calcium hydroxide, carbonate or silicate; composite aluminium/magnesium compounds such as, for instance

- 5  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ ,  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ,  
aluminium hydroxide/sodium bicarbonate coprecipitate or similar compounds; or other pharmaceutically acceptable pH-buffering compounds such as, for instance the sodium, potassium, calcium, magnesium and aluminium salts of phosphoric, carbonic, citric or other suitable, weak, inorganic or organic acids; or  
10 suitable organic bases, including basic amino acids and salts thereof. Talc or other compounds may be added to increase the thickness of the layer(s) and thereby strengthen the diffusion barrier. The optionally applied separating layer(s) is not essential for the invention. However the separating layer(s) may improve the chemical stability of the active substance and/or the physical properties of the  
15 novel multiple unit tableted dosage form.

- One or more enteric coating layers are applied onto the core material or onto the core material covered with separating layer(s) by using a suitable coating technique. The enteric coating layer material may be dispersed or dissolved in  
20 either water or in suitable organic solvents. As enteric coating layer polymers one or more, separately or in combination, of the following can be used; e.g. solutions or dispersions of methacrylic acid copolymers, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate,  
25 carboxymethylethylcellulose, shellac or other suitable enteric coating layer polymer(s).

- The enteric coating layers contain pharmaceutically acceptable plasticizers to obtain the desired mechanical properties, such as flexibility and hardness of the  
30 enteric coating layers. Such plasticizers are for instance, but not restricted to,



triacetin, citric acid esters, phthalic acid esters, dibutyl sebacate, cetyl alcohol, polyethylene glycols, polysorbates or other plasticizers.

- The amount of plasticizer is optimized for each enteric coating layer formula, in
- 5 relation to selected enteric coating layer polymer(s), selected plasticizer(s) and the applied amount of said polymer(s), in such a way that the mechanical properties, i.e. flexibility and hardness of the enteric coating layer(s), for instance exemplified as Vickers hardness, are adjusted so that the acid resistance of the pellets covered with enteric coating layer(s) does not decrease significantly during the
- 10 compression of pellets into tablets. The amount of plasticizer is usually above 10 % by weight of the enteric coating layer polymer(s), preferably 15 - 50 % and more preferably 20 - 50 %. Additives such as dispersants, colorants, pigments, polymers e.g. poly(ethylacrylat, methylmethacrylat), anti-tacking and anti-foaming agents may also be included into the enteric coating layer(s). Other compounds may be
- 15 added to increase film thickness and to decrease diffusion of acidic gastric juices into the acidic susceptible material.

- To protect an acidic susceptible substance, such as H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors and to obtain an acceptable acid resistance of the multiple unit tableted dosage form
- 20 according to the invention, the enteric coating layer(s) constitutes a thickness of approximately at least 10 µm, preferably more than 20 µm. The maximum thickness of the applied enteric coating layer(s) is normally only limited by processing conditions.

25

#### Over-coating layer

- Pellets covered with enteric coating layer(s) may further be covered with one or more over-coating layer(s). The over-coating layer(s) can be applied to the enteric
- 30 coating layered pellets by coating or layering procedures in suitable equipments such as coating pan, coating granulator or in a fluidized bed apparatus using



water and/or organic solvents for the layering process. The materials for over-coating layers are pharmaceutically acceptable compounds such as, for instance sugar, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, carboxymethylcellulose sodium and others, used alone or in mixtures. Additives such as plasticizers, colorants, pigments, fillers, anti-tacking and anti-static agents, such as for instance magnesium stearate, titanium dioxide, talc and other additives may also be included into the over-coating layer(s). Said over-coating layer may further prevent potential agglomeration of enteric coating layered pellets, protect the enteric coating layer towards cracking during the compaction process and enhance the tabletting process. The maximum thickness of the applied over-coating layer(s) is normally only limited by processing conditions.

15

Tablets

The enteric coating layered pellets are mixed with tablet excipients and compressed into a multiple unit-tableted dosage form according to the present invention. The enteric coating layered pellets with or without an over-coating layer are mixed with tablet excipients such as fillers, binders, disintegrants, lubricants and other pharmaceutically acceptable additives and compressed into tablets. The compressed tablet is optionally coated with filmforming agent(s) to obtain a smooth surface of the tablet and further enhance the stability of the tablet during packaging and transport. Such a tablet coating layer may further comprise additives like anti-tacking agents, colorants and pigments or other additives to obtain a tablet of good appearance.

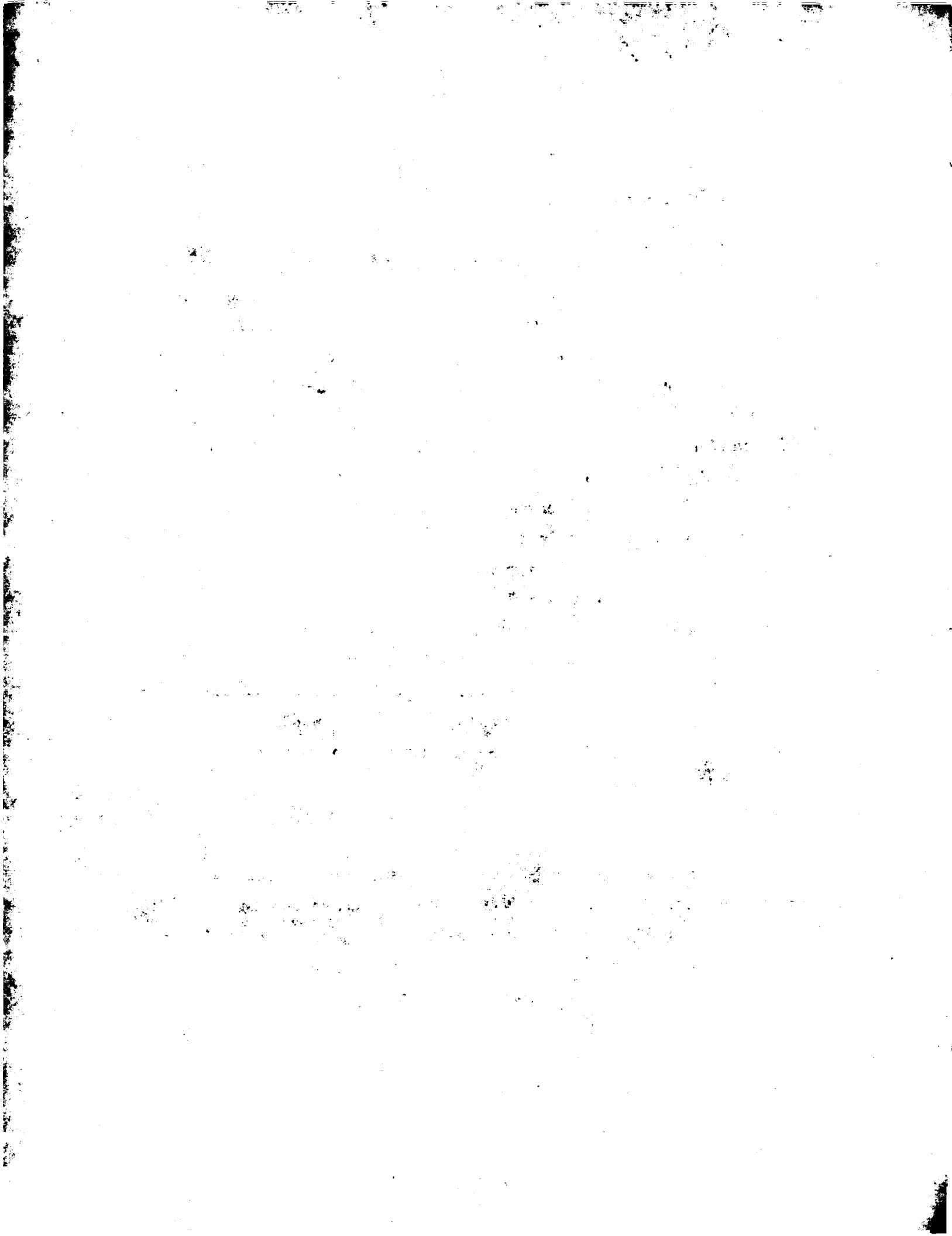
The amount of enteric coating layered pellets constitutes less than 75% by weight of the total tablet weight and preferably less than 60 %. By choosing small enteric coating layered pellets in the formulation according to the present invention, the



number of pellets in each tablet can be held high, which in turn makes the tablet divisible with retained dosing accuracy.

- The mechanical properties, i.e. the flexibility and hardness of the enteric coating layer are essential for the acid resistance of the multiple unit tableted dosage form.
- 5 The flexibility/hardness of the enteric coating layer surface may be characterized as a preliminary process parameter in the form of Vickers hardness, measured on enteric coating layered pellet(s) before compression of said pellets into tablets. The Vickers hardness may be measured with a Shimadzu micro hardness indentation tester type HMV 2000 (Micro Hardness Testing Machines for Vickers and Knoop Hardness JIS B 7734-1984 and JIS Z 2251-1980). The ability of the enteric coating layer(s) to withstand compression into tablets is, of course, a function of both the amount of applied coating layer and the mechanical properties of said coating layer material. To obtain well functioning enteric coating layered pellets with a
- 10 reasonable amount of enteric coating layer material by which pellets can be compressed into tablets without significantly affecting the acid resistance, an enteric coating layer surface with a Vickers hardness of less than 8 is preferred. In case the pellets are covered with an over-coating layer the Vickers hardness of the enteric coating layer must be characterized before the over-coating layer is
- 15 applied. A harder over-coating layer (Vickers hardness higher than 8) can be applied on top of a flexible and softer (Vickers hardness less than 8) enteric coating layer with retained acid resistance during compaction.
- 20

- Thus, the formulation according to the invention consists of core material containing active substance, optionally mixed with alkaline compound(s), and excipients. The addition of an alkaline material may not be necessary, but such a substance may further enhance the stability of the active substance. The core material is optionally covered with one or more separating layer(s) optionally containing alkaline substance(s). The pellets, optionally covered with a separating
- 25 layer(s), are then covered with one or more enteric coating layer(s) making the pellets insoluble in acid media, but disintegrating/ dissolving in near neutral to
- 30



alkaline media such as, for instance the liquids present in the proximal part of the small intestine, the site where dissolution is wanted. The enteric coating layered pellets may further be covered with an over-coating layer before being formulated into the multiple unit tableted dosage form.

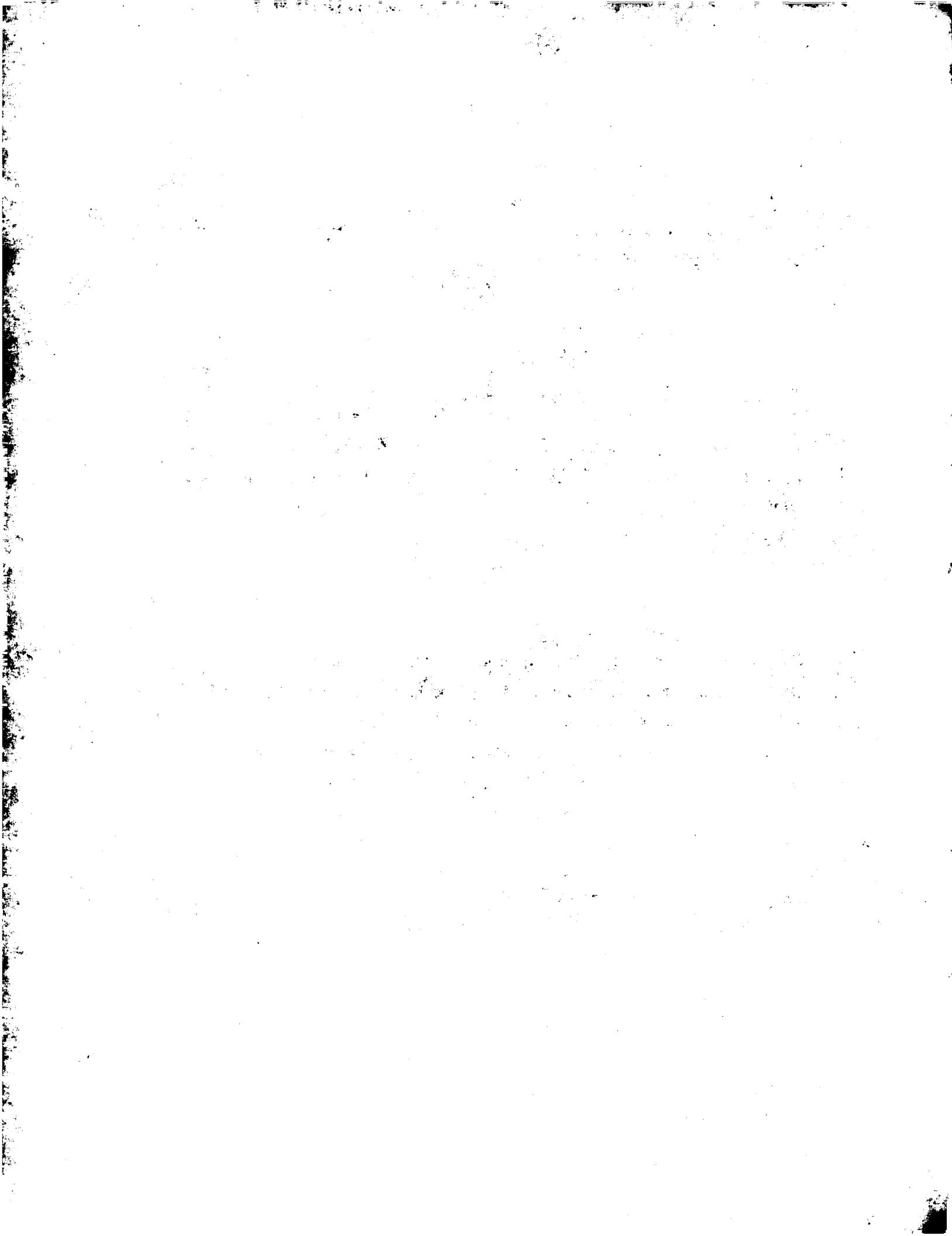
5

### Process

10 The process for the manufacture of the dosage form represents a further aspect of the invention. The pharmaceutical processes can preferably be completely water-based and there are different descriptions given in the accompanying examples below.

15 Use of preparation

The preparation according to the invention is especially advantageous in reducing gastric acid secretion. It is administered one to several times a day. The typical daily dose of the active substance varies and will depend on various factors such 20 as the individual requirements of the patients, the mode of administration and disease. In general the daily dose will be in the range of 1-1000 mg of active substance.



The preparation according to the present invention is also suitable for dispersion in an aqueous liquid with neutral or slightly acidic pH-value before being orally administered or fed through a naso-gastric tube.

- 5 The invention is illustrated more in detail by the following examples.

## EXAMPLES

10 Example 1

Core material

Lansoprazole	400 g
Sugar sphere seeds	400 g
15 Hydroxypropyl methylcellulose	82 g
Sodium lauryl sulfate	3 g
Purified water	1 600 g

Separating layer

20 Core material	400 g
Hydroxypropyl cellulose	40 g
Talc	69 g
Magnesium stearate	6 g
Purified water	800 g

25

Enteric coating layer

Pellets covered with separating layer	400 g
Methacrylic acid copolymer	200 g
Triethyl citrate	60 g
30 Mono- and diglycerides	10 g
Polysorbate 80	1 g
Purified water	420 g



Tablets

Enteric coating layered pellets	82 g
Microcrystalline cellulose	191 g

Suspension layering is performed in a fluid bed apparatus using bottom spray technique. Lansoprazole is sprayed onto sugar sphere seeds from a water suspension containing the dissolved binder. The size of sugar sphere seeds are in

5 the range of 0.25 to 0.35 mm.

The prepared core material is covered with separating layer in a fluid bed apparatus with a hydroxypropyl cellulose solution containing talc and magnesium stearate. The enteric coating layer is sprayed as a water dispersion

10 onto the pellets covered with separating layer in a fluid bed apparatus. Vickers hardness on enteric coating layered pellets is measured to a value of 2.

Enteric coating layered pellets and microcrystalline cellulose are mixed and compressed into tablets using a single punch tabletting machine using 10 mm

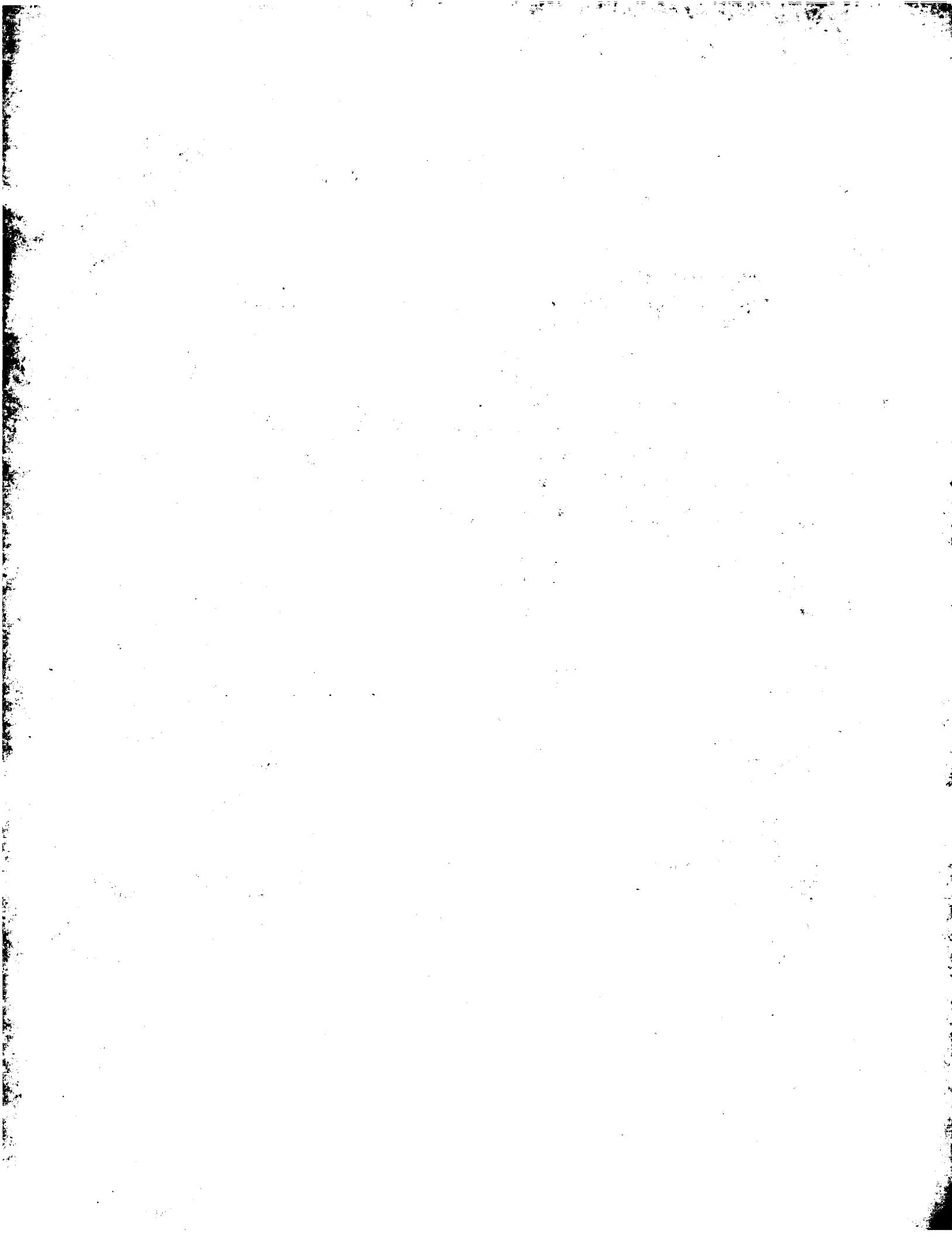
15 round punches. The upper punch force is set to 5 kN and tablet hardness measured on a Schleuniger hardness tester is 168 - 185 N.

Example 220 Core material

Pantoprazole	600 g
Mannitol	1000 g
Microcrystalline cellulose	300 g
Hydroxypropyl cellulose	100 g
25 Sodium lauryl sulfate	6 g
Purified water	802 g

Separating layer

Core material	400 g
30 Hydroxypropyl methylcellulose	48 g
Purified water	960 g



Enteric coating layer

Pellets covered with separating layer	200 g
Methacrylic acid copolymer	100 g
Triethyl citrate	30 g
5 Mono- and diglycerides	5 g
Polysorbate 80	0.5 g
Purified water	309 g

Tablets

10 Enteric coating layered pellets	200 g
Microcrystalline cellulose	299 g
Sodium stearyl fumarate	1.2 g

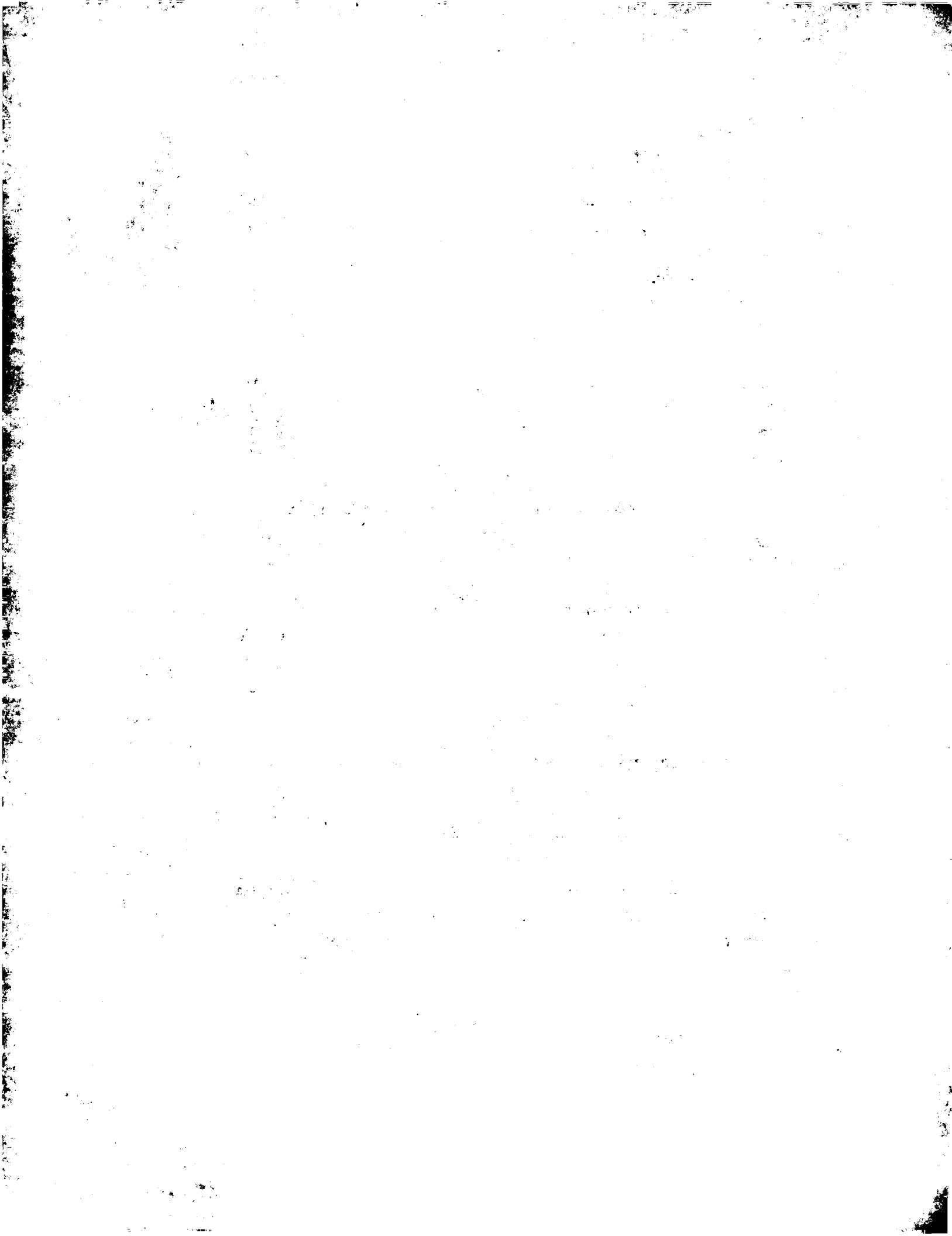
Sodium lauryl sulfate is dissolved in purified water to form the granulation liquid.

15 Pantoprazole, mannitol, microcrystalline cellulose and hydroxypropyl cellulose are dry-mixed. The granulation liquid is added to the powder mixture and the mass is wet-mixed.

The wet mass is forced through an extruder equipped with screens, aperture size 0.5 mm. The extrudate is spheronized on a friction plate in a spheronizing apparatus. The core material is dried in a fluid bed dryer and classified. The prepared core material is covered with separating layer in a fluid bed apparatus with a hydroxypropyl methylcellulose/water solution.

20 The enteric coating layer is applied to the pellets covered with separating layer from an aqueous dispersion of methacrylic acid copolymer plasticized with triethyl citrate to which a mono- and diglycerides/polysorbate dispersion has been added. The pellets are dried in a fluid bed apparatus.

25 Enteric coating layered pellets, microcrystalline cellulose and sodium stearyl fumarate are mixed and compressed into tablets with a tablet weight corresponding to 20 mg active substance, using a single punch tabletting machine equipped with 10 mm round punches.



Example 3Core material

	Pantoprazole	500 g
5	Sugar sphere seeds	500 g
	Hydroxypropyl methylcellulose	150 g
	Colloidal silicon dioxide	3 g
	Purified water	1 400 g

10 Separating layer

	Core material	500 g
	Hydroxypropyl cellulose	40 g
	Talc	67 g
	Magnesium stearate	6 g
15	Purified water	800 g

Enteric coating layer

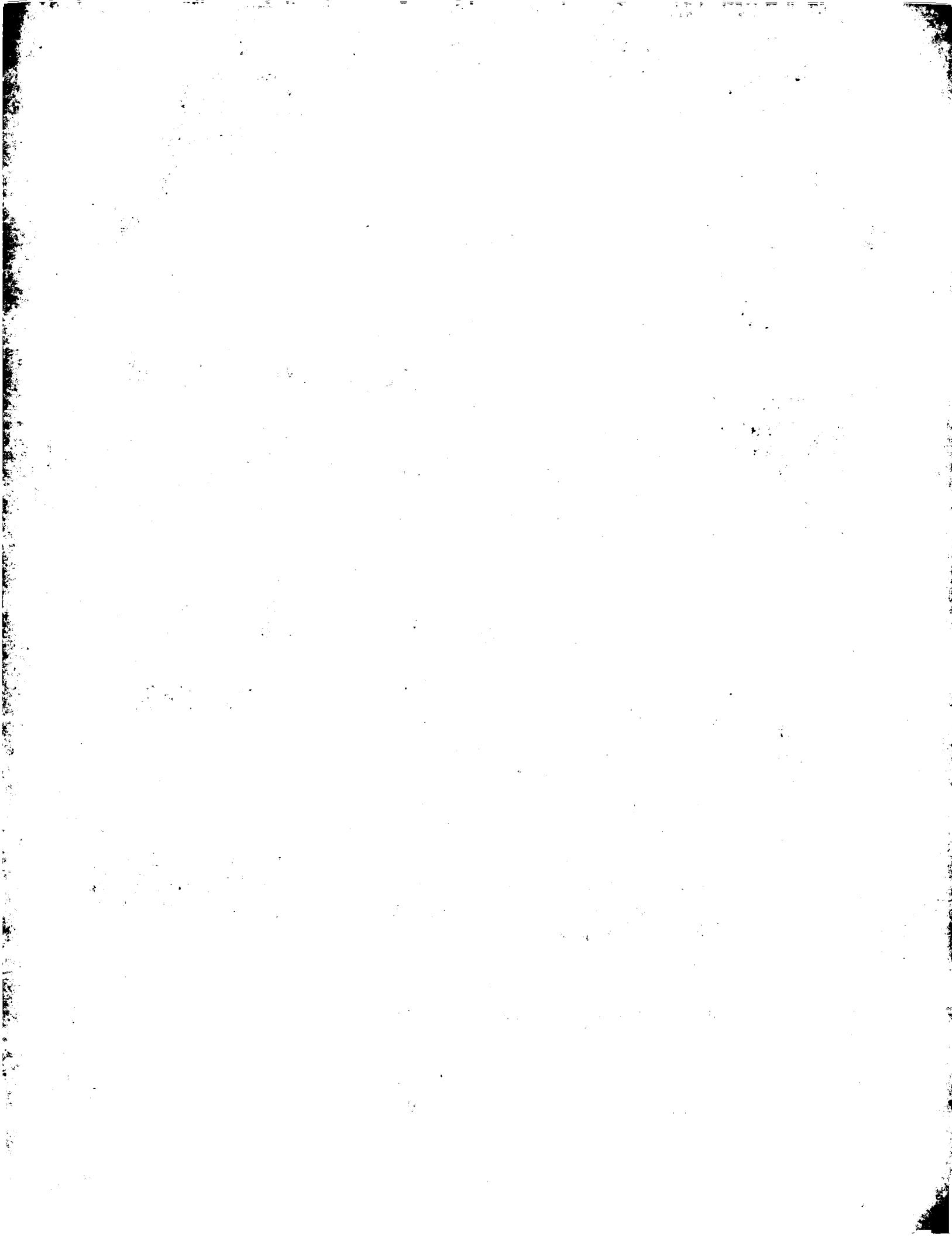
	Pellets covered with separating layer	500 g
	Methacrylic acid copolymer	200 g
20	Triethyl citrate	60 g
	Purified water	392 g

Tablets

	Enteric coating layered pellets	430 g
25	Microcrystalline cellulose	871 g
	Sodium stearyl fumarate	3 g

30 Pantoprazole, part of the hydroxypropyl methylcellulose and colloidal silicon dioxide are dry-mixed forming a powder mixture. Sugar sphere seeds (0.25-0.35 mm) are layered with the powder in a centrifugal fluidized coating granulator while spraying a hydroxypropyl methylcellulose solution (6 %, w/w).

The prepared core material is dried and covered with separating layer in a centrifugal fluidized coating granulator. A fluid bed apparatus is used for enteric coating layering.



Enteric coating layered pellets and tablet excipients are mixed and compressed into tablets using a rotary tableting machine equipped with 6 pairs of 10 mm round punches. The amount of active substance is approx. 20 mg.

5    Example 4

Core material

Leminoprazole	200 g
Silicon dioxide seeds	200 g
10    Hydroxypropyl methylcellulose	35 g
Sodium lauryl sulfate	2 g
Purified water	700 g

Separating layer

15    Core material	400 g
Hydroxypropyl methylcellulose	32 g
Purified water	700 g

Enteric coating layer

20    Pellets covered with separating layer	400 g
Methacrylic acid copolymer	250 g
Polyethylene glycol 400	50 g
Mono- and diglycerides	10 g
Polysorbate 80	1 g
25    Purified water	650 g

Tablets

Enteric coating layered pellets	500 g
Microcrystalline cellulose	1496 g
30    Sodium stearyl fumarate	2 g

Suspension layering is performed in a fluid bed apparatus. Leminoprazole is sprayed onto the seeds of silicon dioxide (size range 0.15 - 0.3 mm) from a water suspension containing the dissolved binder and a surface active ingredient.

35

The prepared core material is covered with separating layer in a fluid bed apparatus using a hydroxypropyl methylcellulose solution. The enteric coating layer material is



sprayed as a water dispersion onto pellets in a fluid bed apparatus. Enteric coating layered pellets and the tabletting excipients are mixed and compressed into tablets as described in Example 2.

5 Example 5

Enteric coating layer

Pellets covered with separating layer (manufacturing and composition

as in Example 1)	500 g
10 Methacrylic acid copolymer	250 g
Polyethylene glycol 6000	75 g
Mono- and diglycerides	12.5 g
Polysorbate 80	1.2 g
Purified water	490 g

15

Tablets

Enteric coating layered pellets	600 g
Microcrystalline cellulose	1 395 g
Sodium stearyl fumarate	5 g

20

Enteric coating layered pellets, microcrystalline cellulose and sodium stearyl fumarate are mixed and compressed into tablets as described in Example 3.

Example 6

25

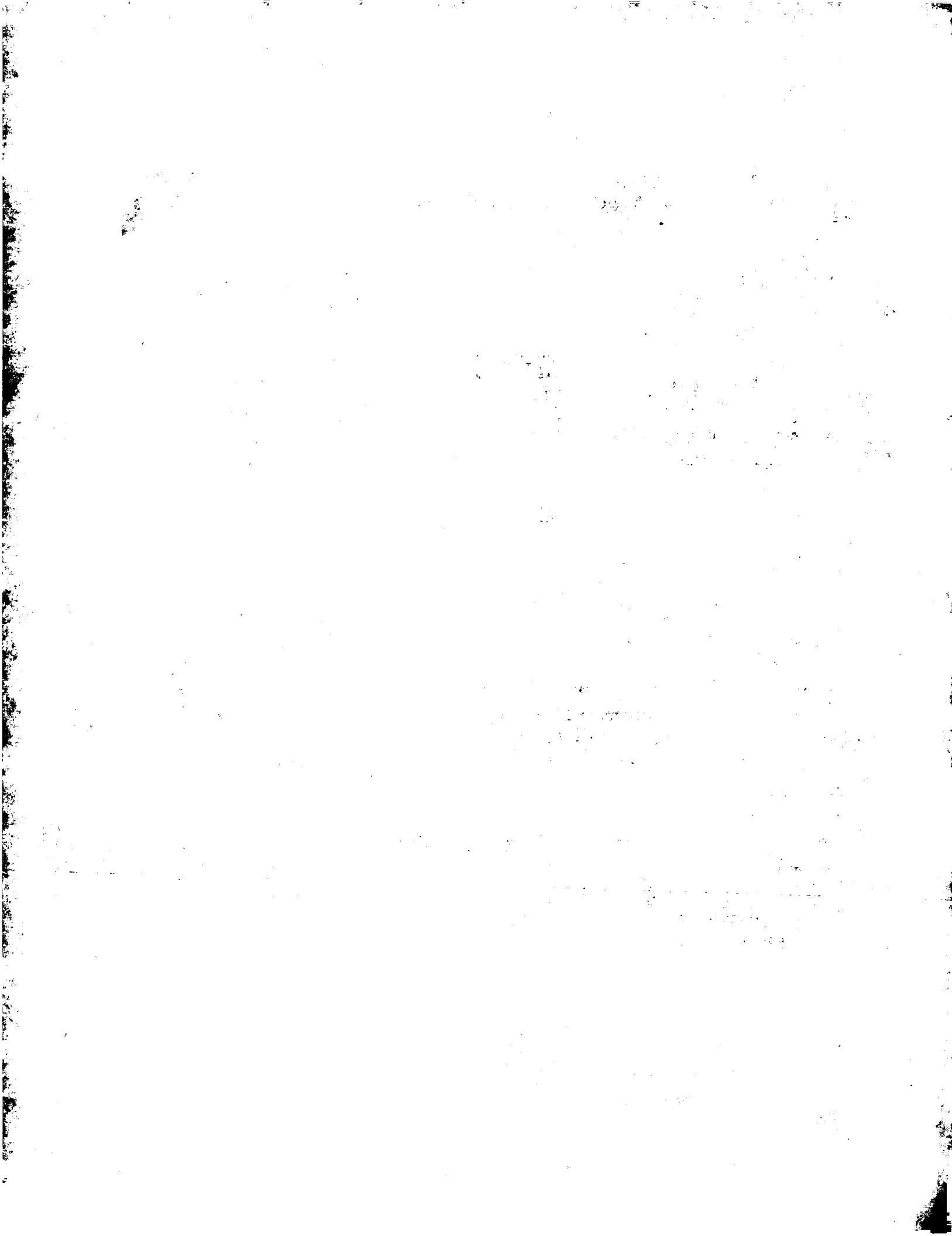
Enteric coating layer

Pellets covered with separating layer (manufacturing and composition

as in Example 1)	400 g
30 Hydroxypropyl methylcellulose phthalate	400 g
Diethyl phthalate	80 g
Ethanol	1 600 g
Acetone	4 000 g

Tablets

Enteric coating layered pellets	500 g
Microcrystalline cellulose	1 500 g
Magnesium stearate	5 g



Enteric coating layering is performed by spraying a solution in a fluid bed. Enteric coating layered pellets, microcrystalline cellulose and magnesium stearate are mixed and compressed into tablets as described in Example 3.

5

### Example 7

#### Core material

10	Lansoprazole	400 g
	Sugar sphere seeds (non-pareils)	400 g
	Hydroxypropyl methylcellulose	80 g
	Purified water	1 600 g

#### Separating layer

15	Core material	800 g
	Hydroxypropyl cellulose	80 g
	Talc	137 g
	Magnesium stearate	11 g
	Purified water	1 600 g

20

#### Enteric coating layer

25	Pellets covered with separating layer	800 g
	Methacrylic acid copolymer	400 g
	Triethyl citrate	120 g
	Mono- and diglycerides	8 g
	Polysorbate 80	1 g
	Purified water	800 g

#### Tablets

30	Enteric coating layered pellets	1 000 g
	Dibasic calcium phosphate anhydrous	1 760 g
	Microcrystalline cellulose	440 g
	Magnesium stearate	16 g
35	Suspension layering is performed in a fluid bed apparatus. Lansoprazole is sprayed onto sugar sphere seeds from a water suspension containing the dissolved binder.	



The prepared core material is covered with separating layer in a fluid bed with a hydroxypropyl cellulose solution containing talc and magnesium stearate. The enteric coating layer is sprayed as a dispersion onto the pellets covered with separating layer in a fluid bed.

- 5 Enteric coating layered pellets, dibasic calcium phosphate anhydrous in granulated form, microcrystalline cellulose and magnesium stearate are mixed and compressed into tablets as described in Example 3. Upper punch force is set to approx 30 kN.

#### Example 8

10

##### Tablets

Enteric coating layered pellets (manufacturing and composition  
as in Example 1)

	1.00 kg
Microcrystalline cellulose	1.45 kg
15 Anhydrous lactose	0.14 kg
Starch	0.23 kg
Povidone	0.18 kg
Purified water	0.836 kg

- 20 Povidone is dissolved in water. Microcrystalline cellulose, anhydrous lactose and starch are dry-mixed. The povidone solution is added while wet-mixing. The wet mass is dried in an oven. The granulated mass is milled using an oscillating granulator.

- 25 Enteric coating layered pellets and the prepared granulate are mixed and compressed into engraved and scored tablets using a rotary tabletting machine equipped with 16 pairs of oval, 8.5x17 mm, tablet punches.

#### Example 9

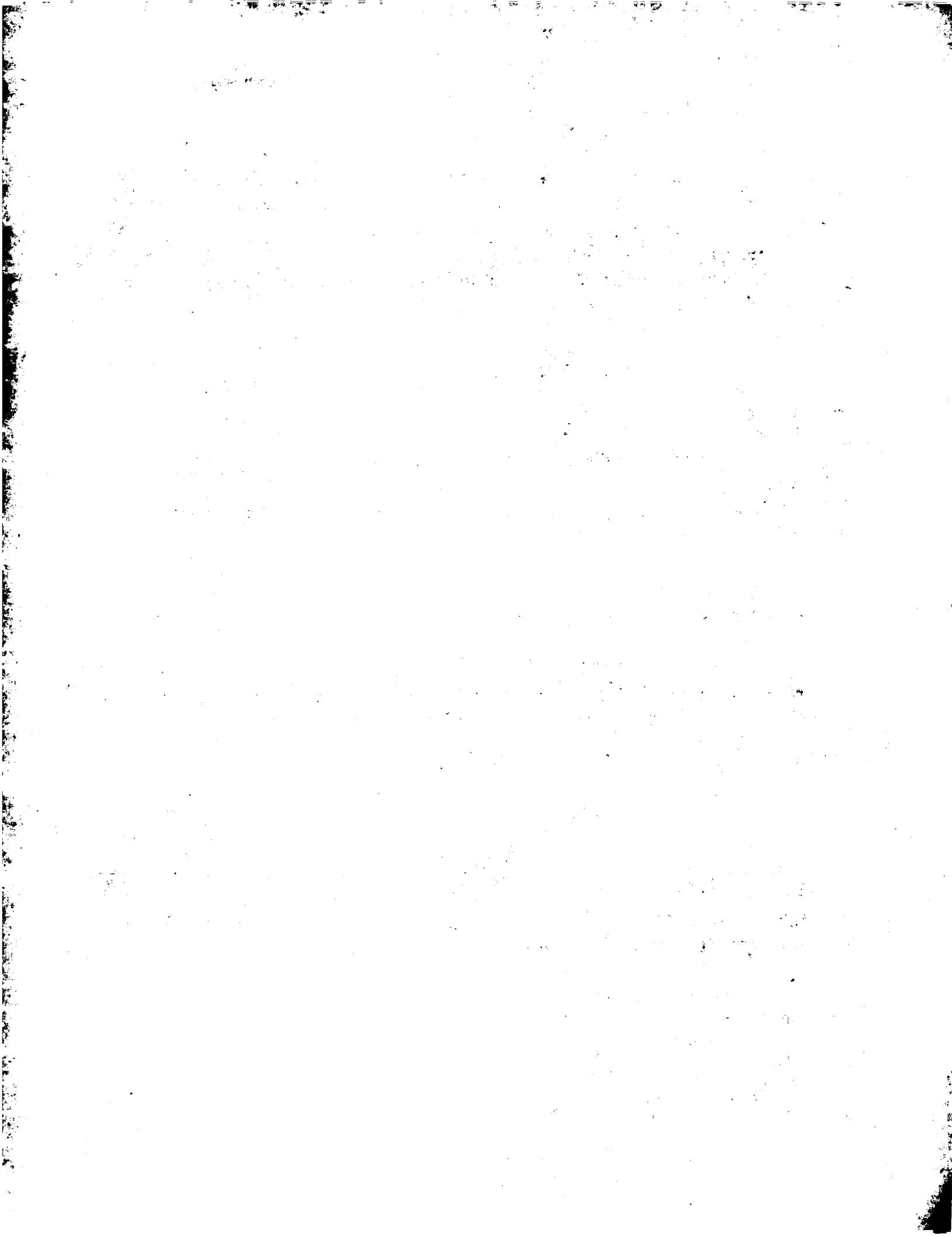
30 Over-coating layer

Enteric coating layered pellets (manufacturing and composition  
as in Example 7)

Hydroxypropyl methylcellulose	400 g
Purified water	120 g

2 280 g

35



Tablets

Over-coating layered pellets	100 g
Microcrystalline cellulose	233 g

- 5 In a fluid bed apparatus a hydroxypropyl methylcellulose solution is sprayed onto enteric coating layered pellets. The Vickers hardness on the enteric coating layered pellets before applying the over-coating layer is 2 and Vickers hardness measured on the over-coating layered pellets is 11. Pellets covered with over-coating layer are mixed with microcrystalline cellulose and compressed into tablets as in Example 2.

10

Example 10Core material

Pantoprazole	100 g
Sugar sphere seeds	200 g
Hydroxypropyl cellulose	25 g
Purified water	607 g

Separating layer

Core material	200 g
Hydroxypropyl cellulose	20 g
Talc	34 g
Magnesium stearate	3 g
Purified water	400 g

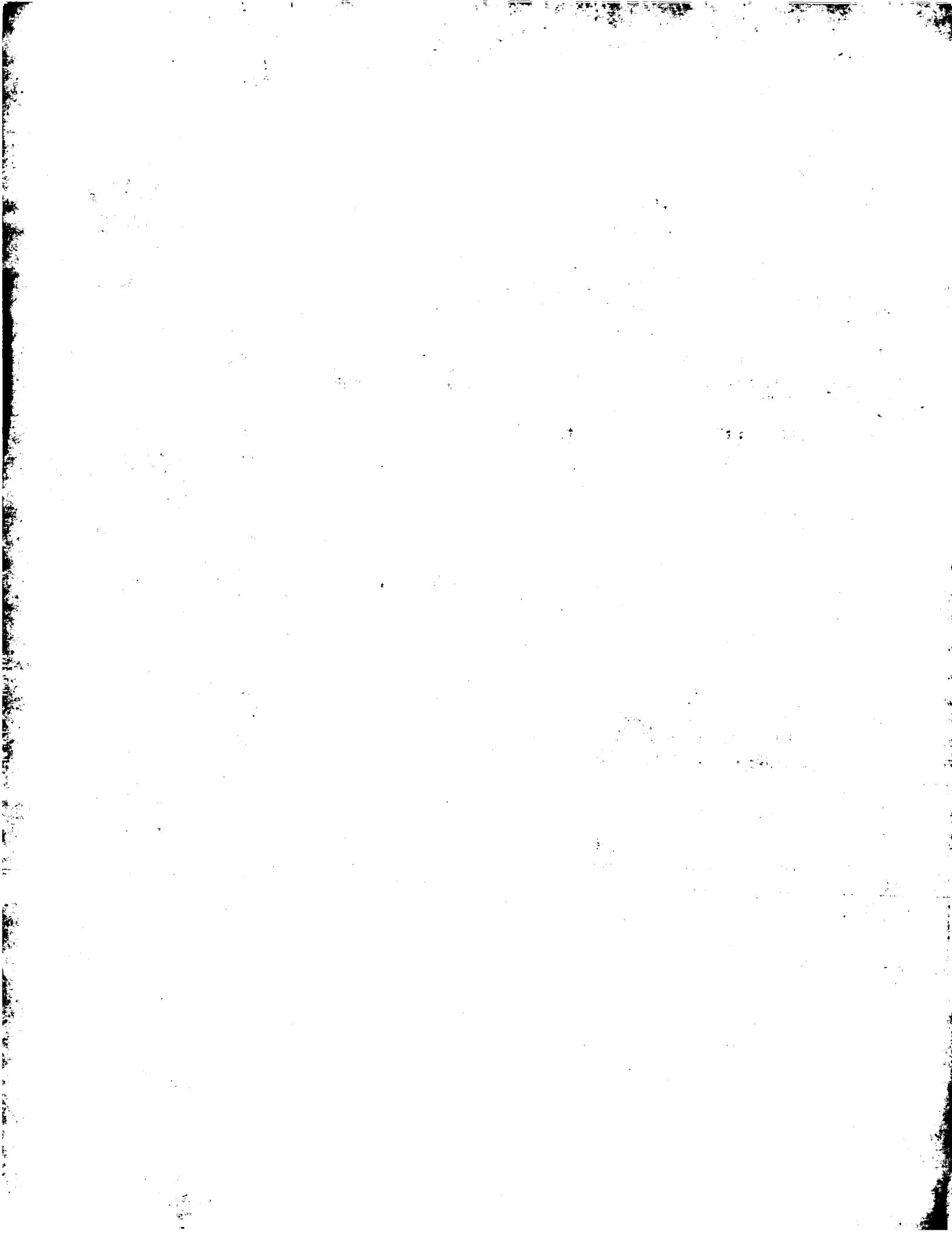
25

Enteric coating layer

Pellets covered with separating layer	200 g
Methacrylic acid copolymer	100 g
Triethyl citrate	30 g
Mono- and diglycerides	5 g
Polysorbate 80	0.5 g
Purified water	282 g

Tablets

Enteric coating layered pellets	100 g
Microcrystalline cellulose	232 g



Sodium stearyl fumarate 1 g

Suspension layering is performed in a fluid bed apparatus. Pantoprazole is sprayed onto sugar sphere seeds from a water suspension containing the dissolved binder.

- 5 The prepared core material is covered with separating layer in a fluid bed apparatus. The enteric coating layer is sprayed as a water dispersion onto the pellets covered with separating layer in a fluid bed apparatus.

10 Enteric coating layered pellets and tablet excipients are mixed and compressed into tablets weighing approx 600 mg using a single punch tabletting machine using 12 mm round punches. The upper punch force is set to 5 kN and tablet hardness measured on a Schleuniger hardness tester is 200 - 220 N.

Example 11

15

Enteric coating layer

Core material (no separating layer)	500 g
Methacrylic acid copolymer	500 g
Triethyl citrate	150 g
20 Mono- and diglycerides	25 g
Polysorbate 80	2.5 g
Purified water	978 g

Tablets

25

Enteric coating layered pellets	800 g
Microcrystalline cellulose	1 860 g
Sodium stearyl fumarate	7 g

- 30 Core materials are produced as in Example 1 and in Example 10. Enteric coating layered pellets and tablet excipients are compressed as described in Example 3.



Example 12Core material

	Pariprazole	100 g
5	Sugar sphere seeds	200 g
	Povidone	25 g
	Purified water	750 g

Separating layer

10	Core material	100 g
	Povidone	5 g
	Purified water	150 g

Enteric coating layer

15	Pellets covered with separating layer	100 g
	Methacrylic acid copolymer	50 g
	Triethyl citrate	15 g
	Talc	15 g
	Purified water	125 g

20

Tablets

	Enteric coating layered pellets	125 g
	Microcrystalline cellulose	300 g

Suspension layering is performed in a fluid bed apparatus. Pariprazole is sprayed onto sugar sphere seeds from a water suspension containing the dissolved binder.

The prepared core material is covered with separating layer in a fluid bed

25 apparatus. The enteric coating layer is sprayed as a water dispersion onto the pellets covered with separating layer in a fluid bed apparatus.

Enteric coating layered pellets and microcrystalline cellulose are mixed and compressed into tablets as described in Example 1.



Example 13Enteric coating layer

	Pellets covered with separating layer	200 g
5	Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate	100 g
	Triethyl citrate	30 g
	Purified water	309 g
	Ethanol	720 g
10	<u>Tablets</u>	
	Enteric coating layered pellets	100 g
	Microcrystalline cellulose	227 g
	Crospovidone	5 g
	Sodium stearyl fumarate	1 g

The pellets covered with separating layer are produced as in Example 7.

The enteric coating layer is applied in a fluid bed from a water/ethanol solution.

The Vickers hardness on enteric coating layered pellets is measured to a value of 5. Enteric coating layered pellets and tablet excipients are mixed and compressed

15 into tablets as in Example 2.

Example 14Enteric coating layer

20	Pellets covered with separating layer	200 g
	Methacrylic acid copolymer	200 g
	Triethyl citrate	60 g
	Mono- and diglycerides	10 g
	Polysorbate 80	1 g
25	Purified water	391 g

Over-coating layer

30	Enteric coating layered pellets	471 g
	Hydroxypropyl methylcellulose	6 g
	Magnesium stearate	0.2 g
	Purified water	120 g



Tablets

Over-coating layered pellets	140 g
Microcrystalline cellulose	114 g
Sodium stearyl fumarate	0.4 g

5

Pellets covered with separating layer are produced according to Example 7. The enteric coating layer and the over-coating layer are sprayed onto pellets in a fluid bed apparatus. Over-coating layered pellets and tablet excipients are compressed using a single punch (round, 12 mm) tableting machine. Upper punch force is set to 6 kN.

10

Example 15Enteric coating layer

15	Pellets covered with separating layer	200 g
	Methacrylic acid copolymer	40 g
	Triethyl citrate	12 g
	Mono- and diglycerides	2 g
	Polysorbate 80	0.2 g
20	Purified water	78 g

Over-coating layer

25	Enteric coating layered pellets	200 g
	Hydroxypropyl methylcellulose	4 g
	Magnesium stearate	0.1 g

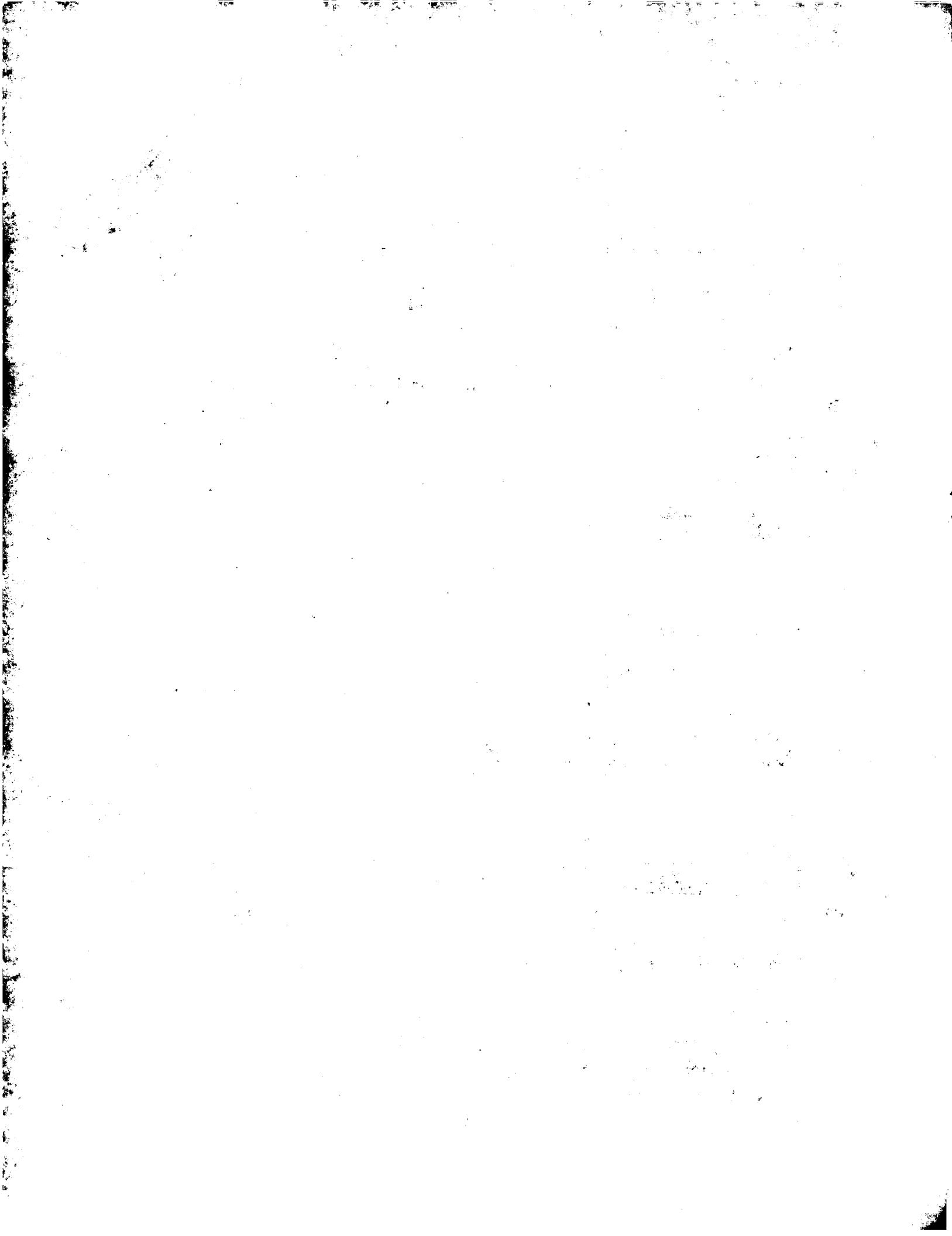
Tablets

30	Over-coating layered pellets	69 g
	Microcrystalline cellulose	230 g
	Sodium stearyl fumarate	0.7 g

Pellets covered with separating layer are produced according to Example 7.

The enteric coating layer and the over-coating layer are sprayed onto pellets in a fluid bed apparatus. The amount of enteric coating layer material used in this

35 example corresponds to an enteric coating layer thickness of approx. 20 µm. Over-coating layered pellets and tablet excipients are compressed using a single punch (round, 10 mm) tableting machine. Tablet weight approx. 330 mg.



**Example 16****Enteric coating layer**

Pellets covered with separating layer	500 g
5 Cellulose acetate phtalate	375 g
Diethyl phthalate	150 g
Acetone	2 000 g
Ethanol	2 000 g

**10 Tablets**

Enteric coating layered pellets	100 g
Microcrystalline cellulose	300 g
Crospovidone	8 g
Sodium stearyl fumarate	1 g

The pellets covered with separating layer are produced as in Example 7.

The enteric coating layer is applied in a fluid bed from a acetone/ethanol solution.

Enteric coating layered pellets and tablet excipients are mixed and compressed into tablets as in Example 2.

15

The results from tests on acid resistance of the enteric coating layered pellets and the compressed tablets are disclosed in Table I, below.

**Table I**

20

Example No	Acid resistance, pellets (%)	Acid resistance, tablets (%)
1	100	93
10	99	93

**Comments:**

Surprisingly, the acid resistance, tablets, shows that the enteric coating layer according to

25 the present invention sufficiently withstands compression.



Reference example ITablets

Omeprazole enteric coating layered pellets	180 g
5 Microcrystalline cellulose	219 g
Sodium stearyl fumarate	1 g

10 Omeprazole pellets from Losec® 40 mg capsules are mixed with microcrystalline cellulose and sodium stearyl fumarate and compressed into tablets using a single punch tabletting machine. The Vickers hardness on the enteric coating layered pellets is measured to a value of 22. The tablet tooling is round with a diameter of 10 mm. Punch force is set to 3.7 kN.

Reference example II

15

Tablets

Lansoprazole enteric coating layered pellets (content of Lanzo® 30 mg capsules)	276 g
Microcrystalline cellulose	644 g

20

Lansoprazole pellets are mixed with microcrystalline cellulose and tableted in a single punch tabletting machine. The Vickers hardness on enteric coating layered pellets is measured to a value of 18. The tablet tooling is round with a diameter of 12 mm. Punch force is set to 3.6 kN.

25

Reference example IIICore material

Magnesium omeprazole	15.0 kg
30 Sugar sphere seeds	15.0 kg
Hydroxypropyl methylcellulose	2.25 kg
Purified water	40 kg



Separating layer

Core material	15.0 kg
Hydroxypropyl cellulose	1.5 kg
Talc	2.57 kg
5 Magnesium stearate	0.21 kg
Purified water	30 kg

Enteric coating layer

- 10 Pellets covered with separating layer 200 g  
 Enteric coating layer material is used as described in Drugs Made In Germany 37, No. 2 (1994), p.53, Table 1, Formulation no. 9.  
 The amount of coating polymer as calculated in above reference is 40 % (w/w).

15 Over-coating layer

Enteric coating layered pellets	291 g
Hydroxypropyl methylcellulose	4 g
Magnesium stearate	0.2 g
Purified water	80 g

20

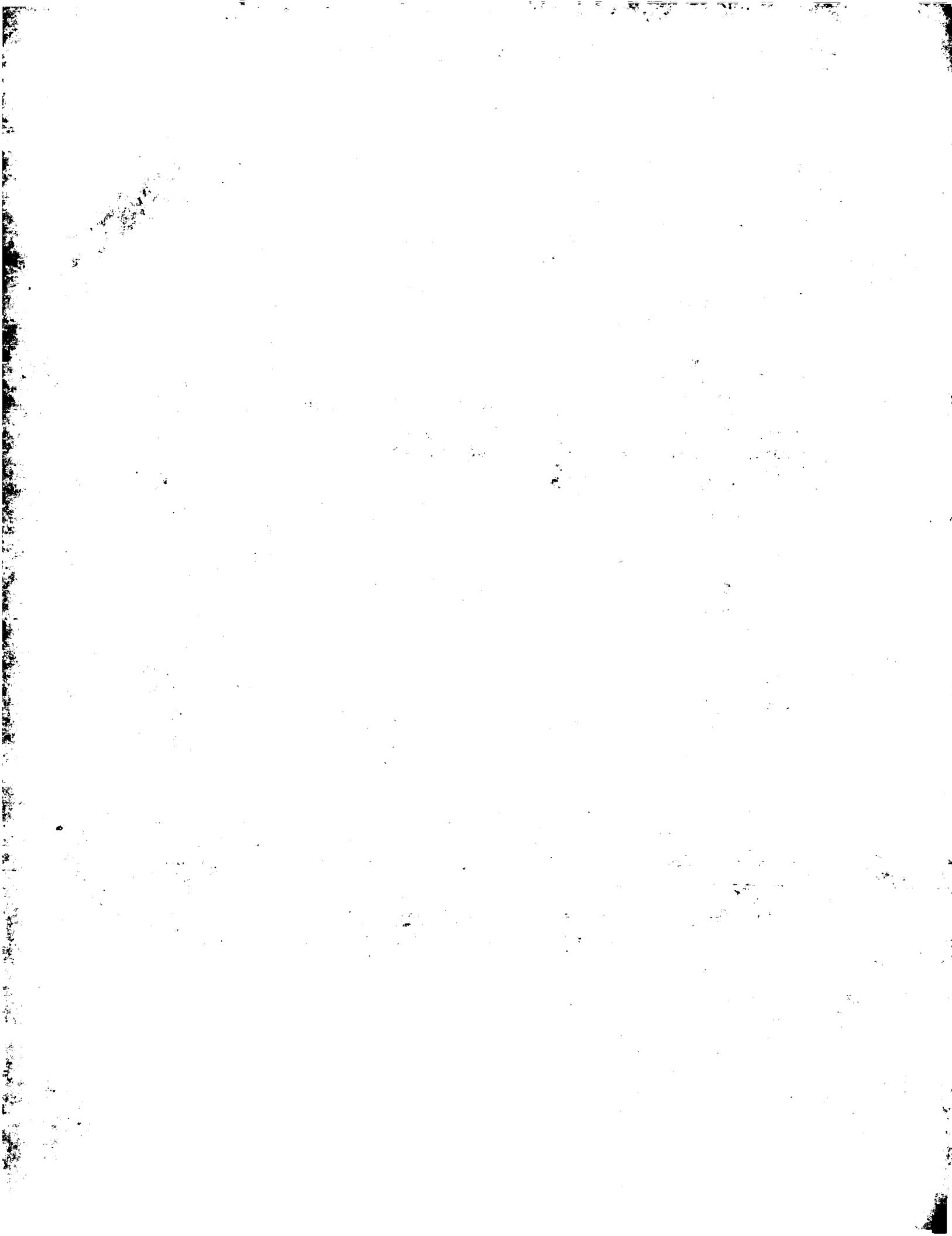
Tablets

Over-coating layered pellets	75 g
Microcrystalline cellulose	174 g
Sodium stearyl fumarate	0.6 g

25

Suspension layering is performed in a fluid bed apparatus. Omeprazol magnesium is sprayed onto sugar sphere seeds from a water suspension containing the dissolved binder. The separating layer, enteric coating layer and the over-coating layer are sprayed onto pellets in a fluid bed apparatus. The over-coating layer is applied to prevent sticking of pellets before tableting. Over-coating layered pellets and tablet excipients are tableted as in Example 1. Upper punch force is set to 5 kN.

- 30 The results from tests on acid resistance of the enteric coating layered pellets and the compressed tablets are disclosed in Table II, below.



**Table II**

Reference example number	Acid resistance pellets (%)	Acid resistance tablets (%)
I	97	6
II	98	25
III	98	82

*Comments:*

5

As can be seen from the presented data, the enteric coating layer of the products studied, including the two marketed products (Reference examples I and II) do not possess the mechanical properties required to withstand compression into tablets.



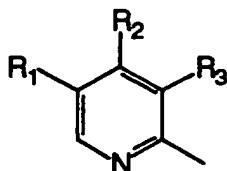
CLAIMS

1. An oral pharmaceutical multiple unit tableted dosage form comprising tablet excipients and individually enteric coating layered units of a core material
- 5 containing active substance in the form of an acid labile H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof, optionally mixed with alkaline compounds, covered with one or more layer(s) of which at least one is an enteric coating layer, whereby the enteric coating layer has mechanical properties such that the compression of the individual units mixed with the tablet excipients
- 10 into the multiple unit tableted dosage form does not significantly affect the acid resistance of the individually enteric coating layered units.
  
2. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the active substance is a compound of the general formula I or an alkaline salt thereof or one of its single
- 15 enantiomers or an alkaline salt thereof

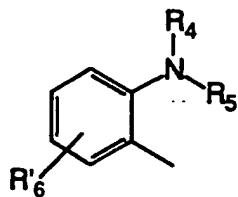


wherein

20 Het<sub>1</sub> is

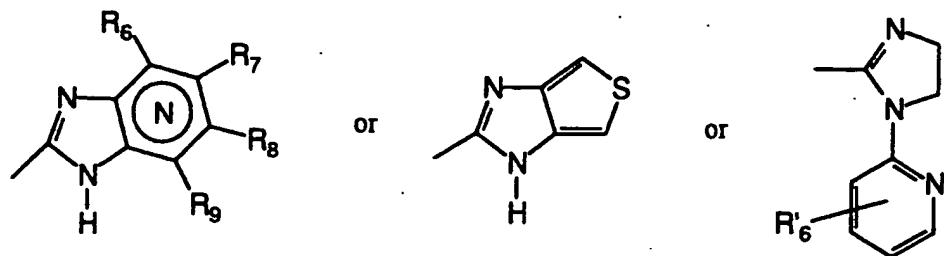


or

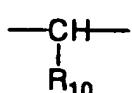


Het<sub>2</sub> is

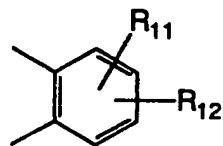




$X =$



or



5 wherein

N in the benzimidazole moiety means that one of the carbon atoms substituted by  $R_6$ - $R_9$ , optionally may be exchanged for a nitrogen atom without any substituents;

10 R1, R2 and R3 are the same or different and selected from hydrogen, alkyl, alkoxy

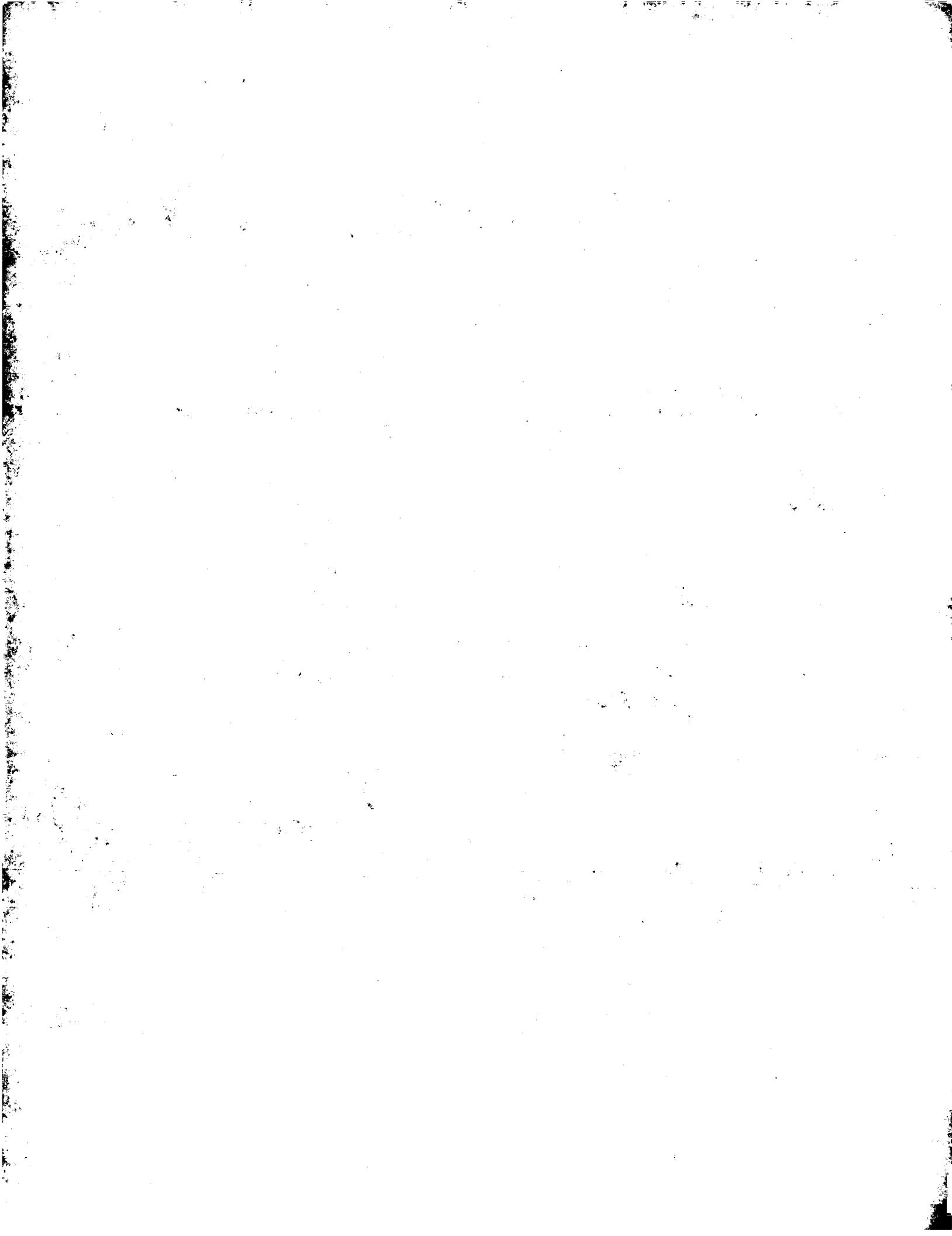
optionally substituted by fluorine, alkylthio, alkoxyalkoxy, dialkylamino, piperidino, morpholino, halogen, phenyl and phenylalkoxy;

15  $R_4$  and  $R_5$  are the same or different and selected from hydrogen, alkyl and aralkyl;

$R'_6$  is hydrogen, halogen, trifluoromethyl, alkyl and alkoxy;

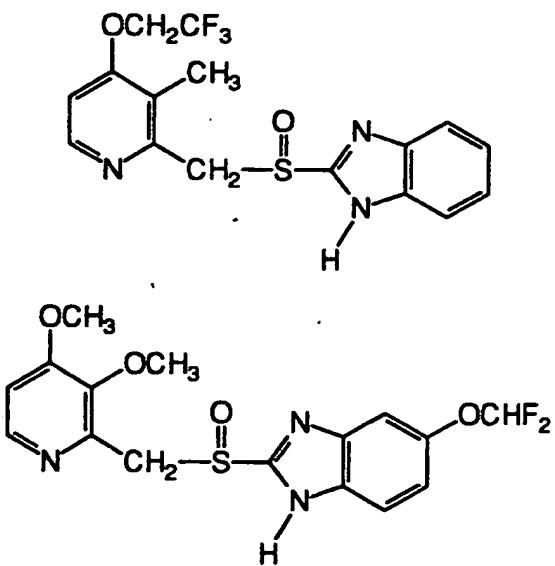
20  $R_6$ - $R_9$  are the same or different and selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, halogen, halo-alkoxy, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, oxazolyl, trifluoroalkyl, or

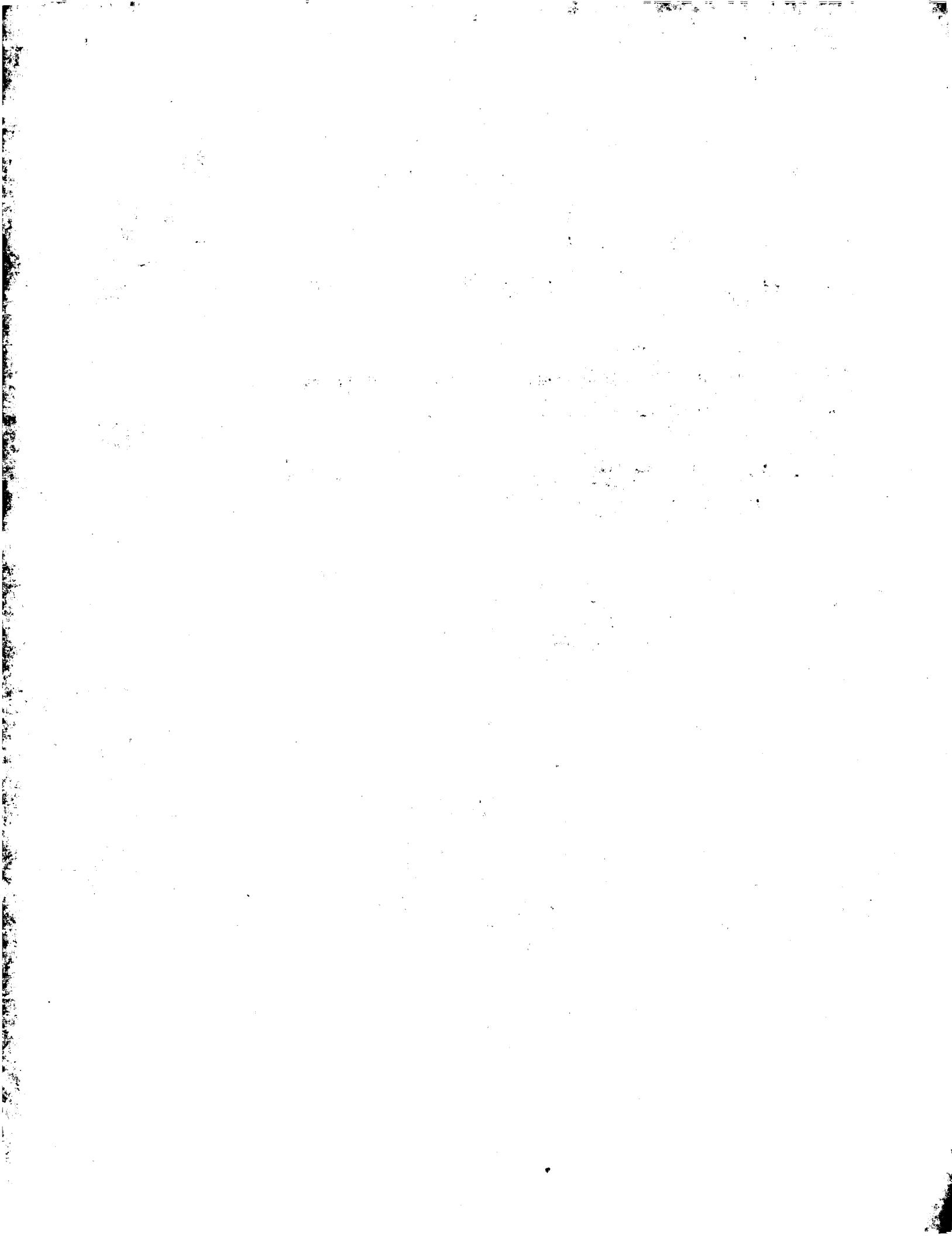
adjacent groups  $R_6$ - $R_9$  form ring structures which may be further substituted;

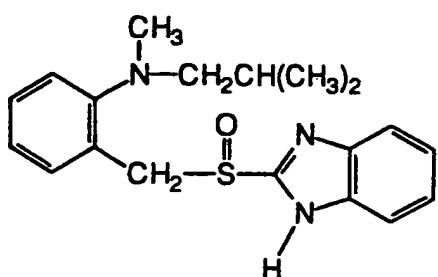
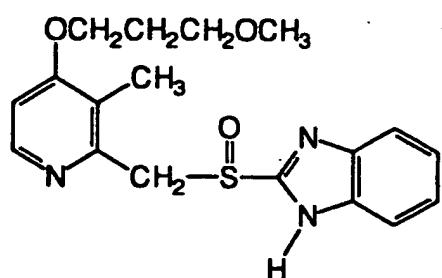


R<sub>10</sub> is hydrogen or forms an alkylene chain together with R<sub>3</sub> and

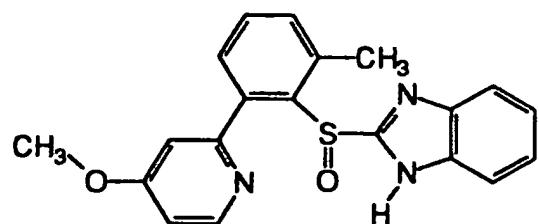
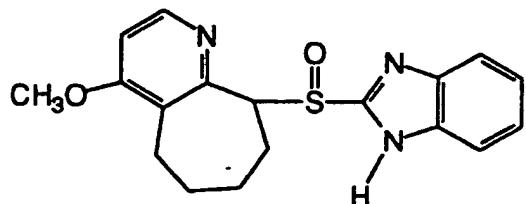
- R<sub>11</sub> and R<sub>12</sub> are the same or different and selected from hydrogen, halogen or alkyl except the compounds 5-methoxy-2[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, 5-fluoro-2[[4-cyclopropylmethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole and 5-carbomethoxy-6-methyl-2[[3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole or their single enantiomers or alkaline salts thereof.
- 10 3. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the active substance is one of the following compounds



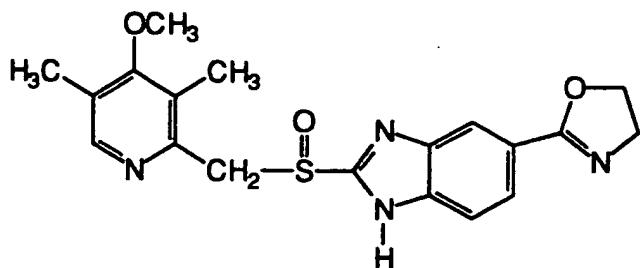
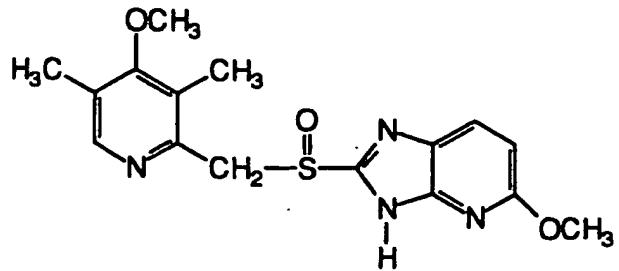




5







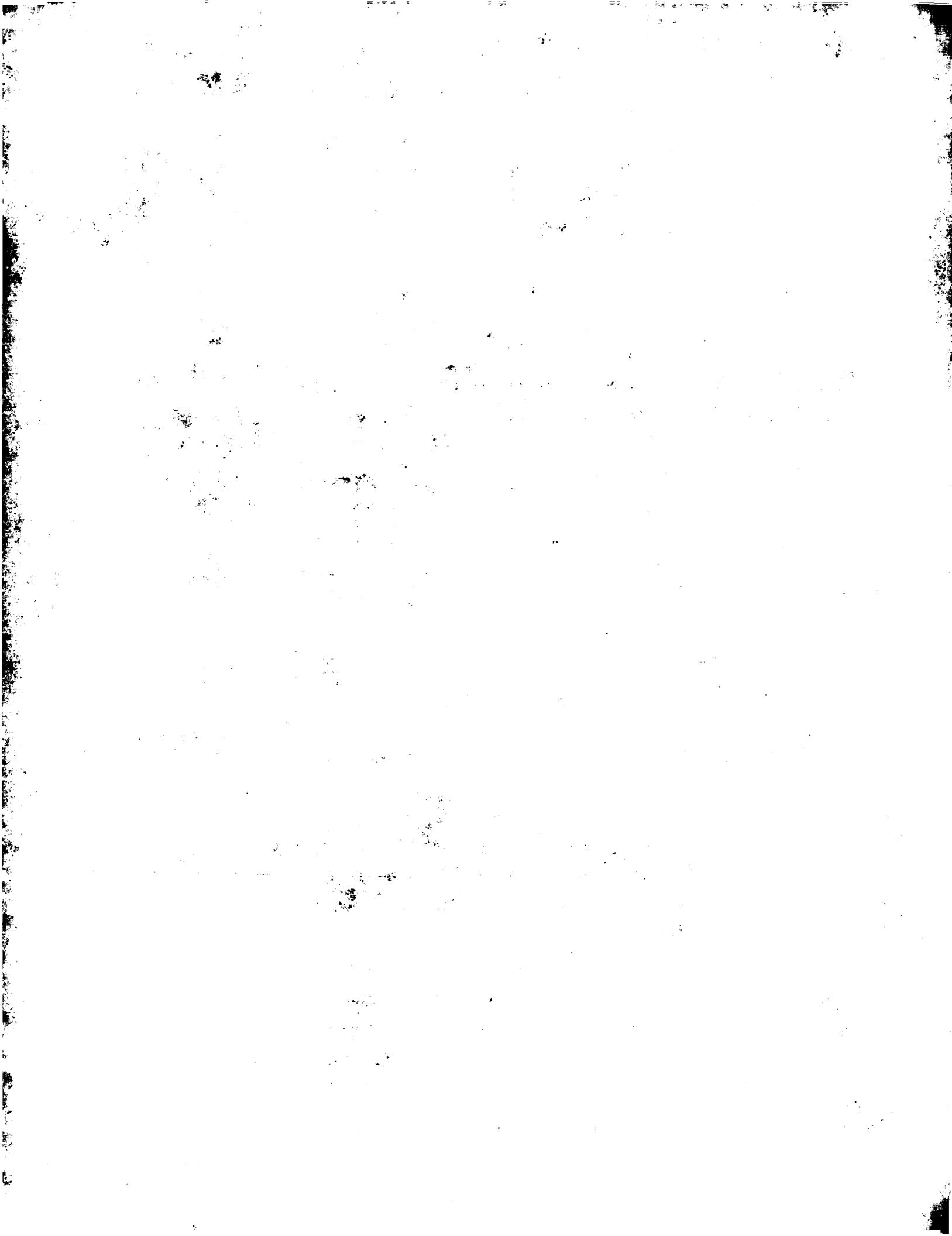
5

or an alkaline salt thereof or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof.

4. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the acid resistance of  
10 the individually enteric coating layered units is in coherence with the  
requirements on enteric coated articles defined in the United States Pharmacopeia.
5. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the acid resistance of  
the individually enteric coating layered units does not decrease more than 10 %  
15 during the compression of the individually enteric coating layered units into the  
multiple unit tableted dosage form.
6. A dosage form according to claim 1, wherein the enteric coating layer  
covering the individual units comprises a plasticized enteric coating layer  
20 material.

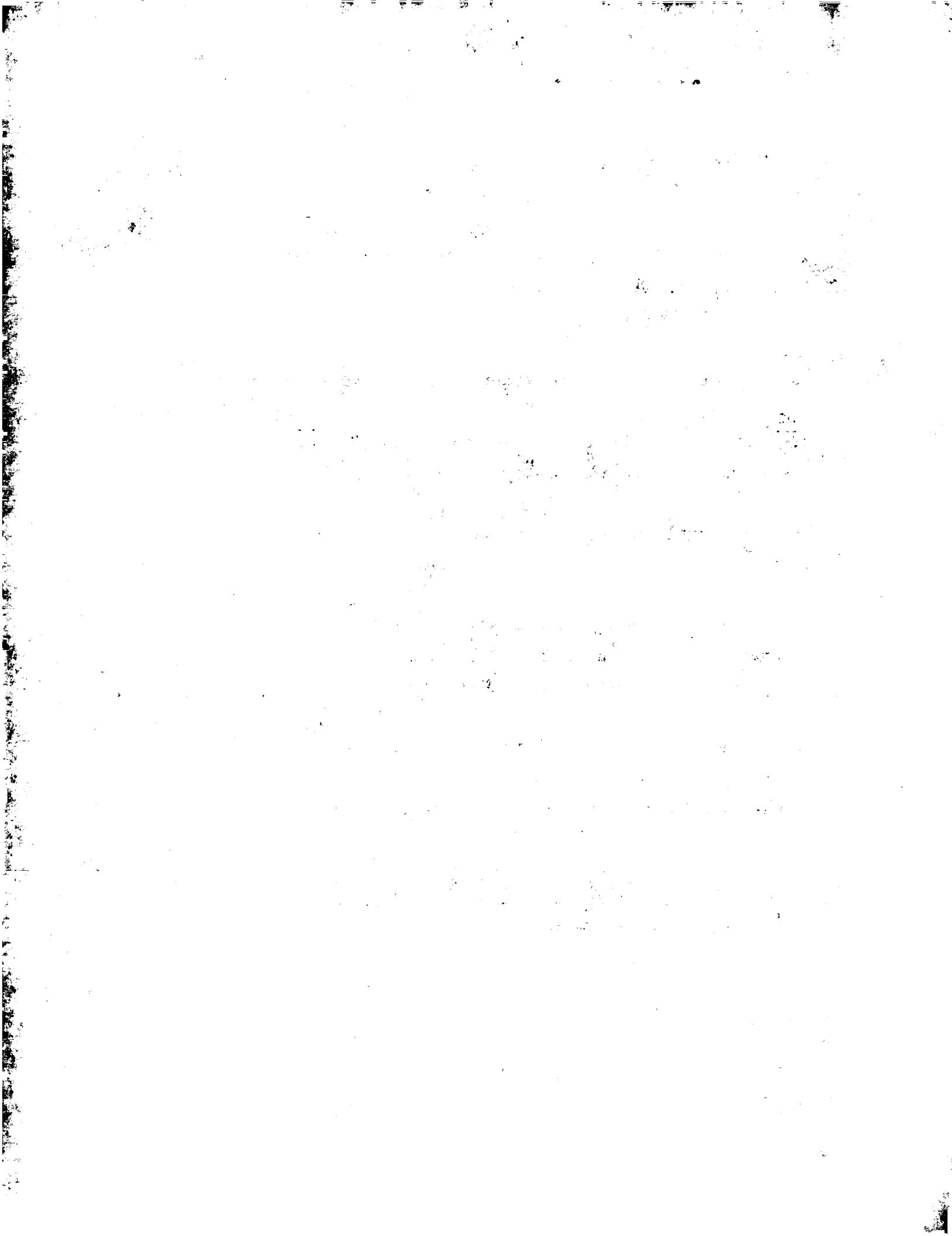


8. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the individually enteric coating layered units are further covered with an over-coating layer comprising pharmaceutically acceptable excipients.
- 5 9. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is divisible.
10. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is dispersible to a suspension of individually enteric coating layered units in an aqueous liquid.
11. A tableted dosage form according to claim 1, wherein an optionally applied separating layer comprises pharmaceutically acceptable excipients which are soluble, or insoluble but disintegrating in water, and optionally alkaline compounds.
12. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the core material is a seed layered with the active substance.
- 20 13. A tableted dosage form according to claim 12, wherein the seeds have a size of 0.1 - 2 mm.
14. A process for the manufacture of a pharmaceutical multiple unit tableted dosage form comprising tablet excipients and individually enteric coating layered units of a core material containing active substance as defined in claim 1 optionally mixed with alkaline compounds, wherein the core material is optionally covered with one or more separating layer(s) and further covered with one or more enteric coating layer(s), whereafter the individually enteric coating layered units are compressed into a tablet and whereby the enteric coating layer has mechanical properties such that the compression of the individual units mixed with the tablet excipients into the multiple unit tableted dosage form does not



significantly affect the acid resistance of the individually enteric coating layered units.

15. A process according to claim 14, wherein the individually enteric coating layered units are further coated with an over-coating layer before compression of the individual units into the multiple unit tableted dosage form.
16. A tableted dosage form according to any of claims 1 to 13 for use in therapy.
- 10 17. A tableted dosage form according to any of claims 1 to 13 for use in inhibiting gastric acid secretion in mammals and man.
18. A tableted dosage form according to any of claims 1 to 13 for use in the treatment of gastrointestinal inflammatory diseases in mammals and man.
- 15 19. A method for inhibiting gastric acid secretion in mammals and man by administering to a host in need thereof a therapeutically effective dose of a multiple unit tableted dosage form according to any of claims 1 to 13.
- 20 20. A method for the treatment of gastrointestinal inflammatory diseases in mammals and man by administering to a host in need thereof a therapeutically effective dose of a multiple unit tableted dosage form according to any of claims 1 to 13.
- 25 21. A press-through blister package comprising a multiple unit tableted dosage form according to any of claims 1 to 13.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 95/00678

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**IPC6: A61K 9/26, A61K 9/20, A61K 31/44**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**IPC6: A61K**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

**SE,DK,FI,NO classes as above**

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**EMBASE, MEDLINE, WPI, WPIL, CLAIMS, CA**

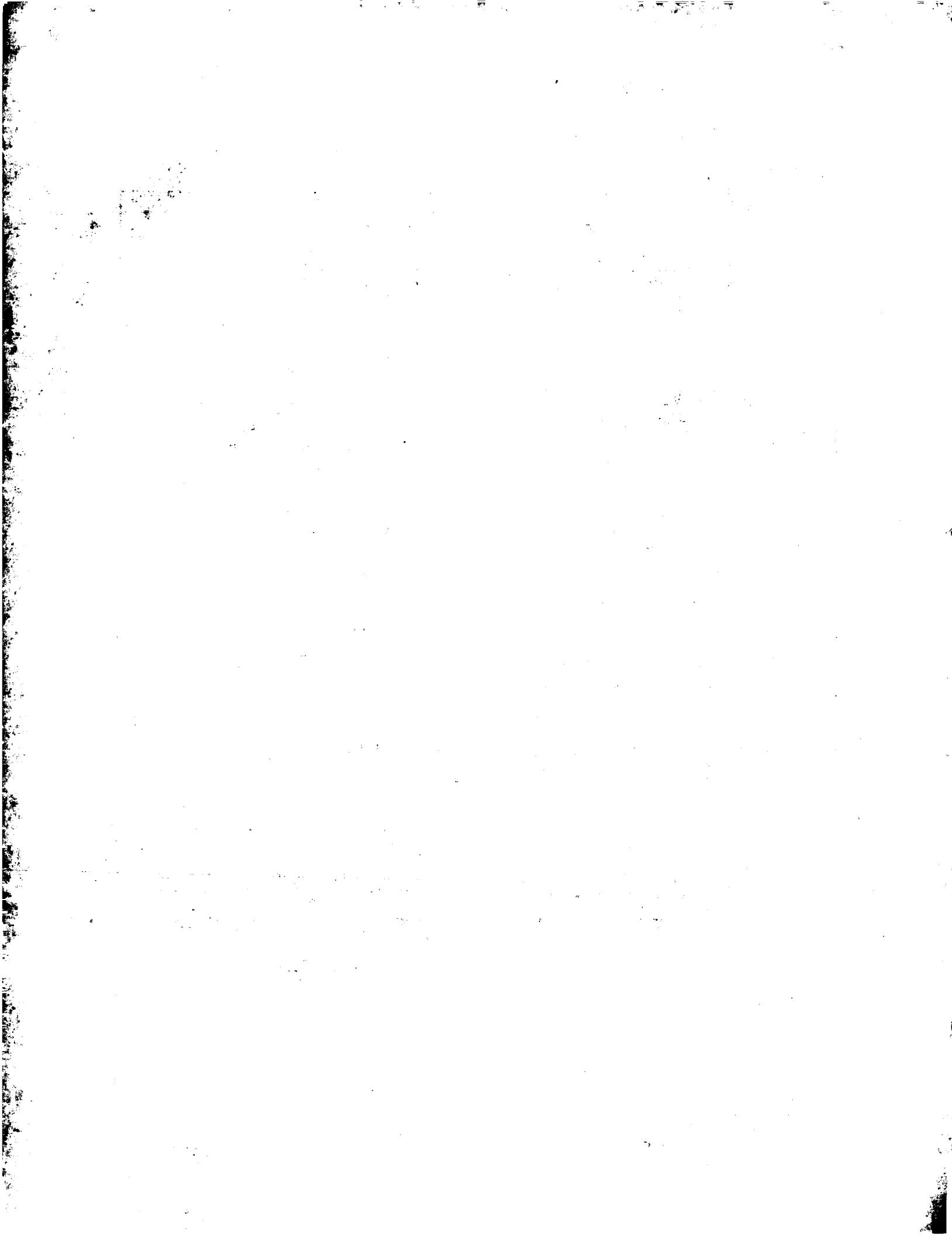
## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0247983 A2 (AKTIEBOLAGET HÄSSLE), 2 December 1987 (02.12.87), page 5, line 6 - page 9, line 12, examples ---	1-18,21
X	EP 0519144 A1 (ILSAN ILAC VE HAMMADDELERİ SANAYI A.S.), 23 December 1992 (23.12.92) ---	1-18,21
A	EP 0365947 A1 (PHARMACIA AB), 2 May 1990 (02.05.90), page 3, line 37 - line 55 ---	1-18,21
A	WO 9222284 A1 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH), 23 December 1992 (23.12.92) -----	1-18,21

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 October 1995	21.10.95
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. + 46 8 666 02 86	Authorized officer  Anneli Jönss n Telephone No. + 46 8 782 25 00



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/SE 95/00678

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 19-20  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
See PCT Rule 39.1(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

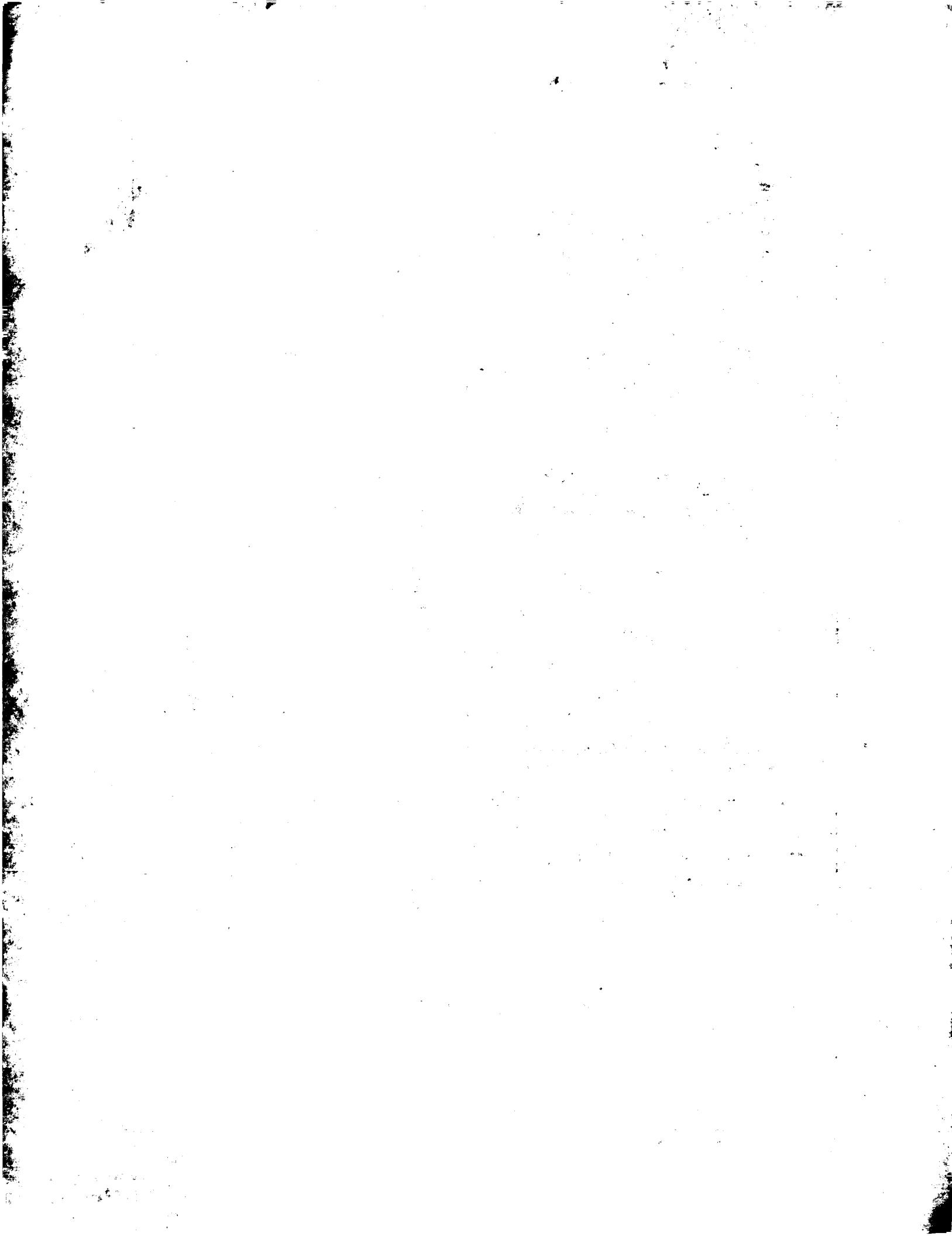
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

PCT/SE 95/00678

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A2- 0247983	02/12/87	SE-T3- 0247983 AU-B- 601974 AU-A- 7191287 CA-A- 1292693 DE-A- 3783394 DK-B- 169988 EP-A,A,A 0496437 EP-A,A- 0567201 ES-T- 2006457 GB-A- 2189698 HK-A- 135294 IE-B- 61416 JP-C- 1863556 JP-A- 5294831 JP-A- 62258320 NO-B,C- 174239 SU-A- 1820837 US-A- 4786505		27/09/90 05/11/87 03/12/91 18/02/93 24/04/95 29/07/92 27/10/93 01/01/94 04/11/87 09/12/94 02/11/94 08/08/94 09/11/93 10/11/87 27/12/93 07/06/93 22/11/88
EP-A1- 0519144	23/12/92	NONE		
EP-A1- 0365947	02/05/90	SE-T3- 0365947 AU-B- 612525 AU-A- 4365089 CA-A- 2000932 DE-T- 68907177 ES-T- 2055775 HK-A- 123394 JP-A- 2164821 SE-A- 8803822 US-A- 5178868		11/07/91 03/05/90 26/04/90 13/01/94 01/09/94 18/11/94 25/06/90 26/10/88 12/01/93
WO-A1- 9222284	23/12/92	AU-A- 1974692 BG-A- 98286 CN-A- 1057809 CZ-A- 9302764 DE-A- 4219390 EP-A- 0519365 EP-A- 0589981 FI-D- 935677 JP-T- 6508118 NO-A,D- 934648		12/01/93 15/08/94 13/01/93 13/07/94 24/12/92 23/12/92 06/04/94 00/00/00 14/09/94 16/12/93

